

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz
(Direktor Prof.Dr.Dr.K.-H. Meyer zum Büschenfelde)

und der

Städtischen Rheumaklinik Wiesbaden
(Chefarzt Prof.Dr.K. Miehle)

EISENSTOFFWECHSEL BEI CHRONISCHER
POLYARTHRITIS UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG DES SERUM-
FERRITINSPIEGELS

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Würde des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt
von

Peter Siemens

aus Berlin

Mainz, ~~1963~~

1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz
(Direktor Prof.Dr.Dr.K.-H. Meyer zum Büschenfelde)

und der

Städtischen Rheumaklinik Wiesbaden
(Chefarzt Prof.Dr.K. Miehke)

EISENSTOFFWECHSEL BEI CHRONISCHER
POLYARTHRITIS UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG DES SERUM-
FERRITINSPIEGELS

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Würde des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt
von

Peter Siemens

aus Berlin

Mainz, 1983

Dekan

Prof.Dr.Dr.W. Ketterl

1. Gutachter

Prof.Dr.K. Miehle

2. Gutachter

Prof.Dr.R. Eckhardt

Tag der Promotion

17.10.1984

I N H A L T

A. EINLEITUNG - THEMA DER UNTERSUCHUNG

I. DER EISENSTOFFWECHSEL

1.) <u>Funktion des Körpereisens</u>	3
2.) <u>Eisenverteilung im menschlichen Körper</u>	4
3.) <u>Eisenbedarf</u>	5
4.) <u>Eisenresorption</u>	5
5.) <u>Nahrungseisen</u>	6
6.) <u>Eisentransport</u>	8
7.) <u>Innerer Eisenumsatz</u>	9
8.) <u>Eisenausscheidung</u>	10
9.) <u>Regelung der Eisenbilanz</u>	10
10.) <u>Ferrokinetische Methoden</u>	11
a.) <u>Enterale Eisenresorption</u>	11
b.) <u>Eisenumsatz</u>	11
11.) <u>Weitere Untersuchungsmethoden zur Messung des Eisenspeichers</u>	14
a.) <u>Semiquantitative Abschätzung aus dem Knochenmarkspunktat</u>	14
b.) <u>Desferrioxamin-Test</u>	14
c.) <u>Quantitative erschöpfende Phlebotomien</u>	15

II. PHYSIOLOGISCHE BEDEUTUNG DES FERRITINS

1.) <u>Geschichtliches</u>	17
2.) <u>Funktion</u>	17
3.) <u>Vorkommen</u>	18
4.) <u>Struktur des Apoferritins</u>	18
5.) <u>Eisenbindung im Ferritin</u>	19

III. PHYSIOLOGISCHE BEDEUTUNG DES SERUMFERRITINS

1.) <u>Mengenverhältnis Serumferritin + Gesamtferritin</u>	20
2.) <u>Funktion des Serumferritins</u>	21

IV. <u>SERUMFERRITIN UNTER VERSCHIEDENEN BEDINGUNGEN</u> <u>DES EISENSTOFFWECHSELS</u>	22
1.) <u>Serumferritin in der Allgemeinbevölkerung</u>	22
2.) <u>Serumferritin in der Schwangerschaft</u>	25
3.) <u>Serumferritin im Kindesalter</u>	25
4.) <u>Serumferritin bei Blutspendern</u>	26
5.) <u>Serumferritin bei Eisenmangelanämie</u>	26
6.) <u>Serumferritin bei entzündlichen Darmerkrankungen</u>	27
7.) <u>Serumferritin bei oraler Eisentherapie</u>	28
8.) <u>Serumferritin bei Hämochromatose</u>	31
9.) <u>Serumferritin bei Lebererkrankungen</u>	32
10.) <u>Serumferritin bei Niereninsuffizienz</u>	33
11.) <u>Serumferritin bei Tumoren</u>	33
12.) <u>Serumferritin bei Leukosen</u>	34
13.) <u>Serumferritin bei Aplastischen Anämien</u>	34
14.) <u>Serumferritin bei Thalassämien</u>	35
15.) <u>Serumferritin bei Hämolytischen Anämien</u>	35
16.) <u>Serumferritin bei Künstlichem Fieber</u>	35
17.) <u>Serumferritin bei chronischer Begleit-anämie</u>	36
18.) <u>Serumferritin bei chronischer Polyarthrit</u>	37
V. <u>BEGLEITANÄMIE BEI CHRONISCHER POLYARTHRITIS</u>	43
1.) <u>Die chronische Polyarthrit</u>	43
2.) <u>Klinische und laborchemische Charakteristika</u> <u>der Begleit-anämie</u>	47
3.) <u>Pathogenese der Begleit-anämie</u>	47
a.) <u>Verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit</u>	48
b.) <u>Relative Knochenmarksinsuffizienz</u>	48
c.) <u>Gestörte Eisenreutilisation</u>	49
d.) <u>Vermehrte Eisenspeicherung in der entzündeten</u> <u>Synovialis</u>	51

B. M E T H O D I K

I. <u>UNTERSUCHUNGSBESCHREIBUNG</u>	52
II. <u>SERUMFERRITINBESTIMMUNG</u>	55
1.) <u>Grundlagen radioimmunologischer Untersuchungen</u>	55
a.) <u>Festphasen - Radioimmunometrischer Assay</u>	55
b.) <u>Doppelantikörper - Radioimmunometrischer Assay</u>	56
c.) <u>Radioimmunassay</u>	56
d.) <u>Enzymimmunoassay</u>	57
2.) <u>Problematik der Serumferritinbestimmung</u>	57
3.) <u>Problematik der Normwertfestlegung für Serumferritin</u>	59
a.) <u>Geschlechtsdifferenz</u>	59
b.) <u>Unterer Grenzwert</u>	59
4.) <u>Testdurchführung mit dem Gamma-Dab^R-RIA Ferritin</u>	60
III. <u>STATISTISCHE AUSWERTUNG</u>	63
C. <u>R E S U L T A T E</u>	
I. <u>EINZELERGEBNISSE</u>	64
II. <u>HÄUFIGKEIT VON ANÄMIE UND HYPOFERRÄMIE (SIDEROPENIE) BEI CHRONISCHER POLYARTHRITIS</u>	71
III. <u>MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN</u>	74
IV. <u>KORRELATIONEN</u>	85
1.) <u>BSG - andere Entzündungsparameter</u>	85
2.) <u>Serumferritin - Alter und Krankheitsdauer</u>	94
3.) <u>Serumferritin - Eisen und rotes Blutbild</u>	94
4.) <u>Serumferritin - Entzündungsparameter</u>	97
5.) <u>Serumferritin - Cholestaseenzyme</u>	97

D.	<u>D I S K U S S I O N</u>	
I.	<u>DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE</u>	124
II.	<u>SCHLUSSFOLGERUNGEN</u>	126
	1.) <u>Serumferritin - eine Entscheidungshilfe</u> <u>bei der Eisensubstitution?</u>	126
	2.) <u>Serumferritin - ein weiteres Akute-Phase-Protein?</u>	128
E.	<u>Z U S A M M E N F A S S U N G</u>	129
F.	<u>L I T E R A T U R</u>	131

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

Å	=	Ångström, $1 \text{ Å} = 10^{-10} \text{ m}$
α_2	=	Alpha-2-Globuline
ANF	=	Antinukleäre Faktoren
AP	=	Alkalische Phosphatase
BSG	=	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CEA	=	Carcinoembryonales Antigen
c.P.	=	chronische Polyarthritits (RA)
c.P. (1)	=	c.P. des Aktivitätsgrades 1 (BSG $\leq$ 30 mm/1.Std.
c.P. (2)	=	c.P. des Aktivitätsgrades 2 (BSG $>$ 30 mm/1.Std.
EIA	=	Enzymimmun(o)assay
Fe	=	(Serum-)Eisen
Frt	=	(Serum-)Ferritin
γ	=	Gammaglobuline
γ GT	=	Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
Ges. EW	=	Gesamteiweiß
Hb	=	Hämoglobin
Hb $\bar{c}$	=	Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten in pg
HLA	=	human leucocyte antigen
ig	=	Immunglobulin
IRMA	=	Immun(o)radiometrischer Assay
^{125}J	=	Radioaktiv markiertes Jod
JCA	=	Juvenile chronische Arthritis (= juvenile c.P.)
Lj.	=	Lebensjahre
ln	=	logarithmus naturalis
LTT	=	Latex - Titrationstest
Man.	=	Manifestationsalter
MCH	=	mean corpuscular hemoglobin = Hämoglobin <u>masse</u> des Einzelerythrozyten in Picogramm (= Hb $\bar{c}$)
MCHC	=	mean corpuscular hemoglobin concentration = Hämoglobi <u>nkonzentration</u> im Einzelerythrozyten in g/dl Erythrozyten
MCV	=	mean corpuscular volume = durchschnittliches Volumen des Einzelerythrozyte in μm^3

μ g	= Mikrogramm = 10^{-6} g (früher : y)
ng	= Nanogramm = 10^{-9} g
n.W.	= nach WESTERGREN.
pg	= Picogramm = 10^{-12} g (früher yy)
PITR	= plasma iron turnover rate = Plasmaeisenumsatzrate
r	= Korrelationskoeffizient
RA	= Rheumatoide Arthritis (= c.p.)
RES	= Reticuloendotheliales System
RIA	= Radioimmun(o)assay
s	= Standardabweichung
SGPT	= Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Tc	= Thrombozyten
TEBK	= totale Eisenbindungskapazität
Trf	= Transferrin

EISENSTOFFWECHSEL BEI CHRONISCHER POLYARTHRITIS UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES SERUMFERRITINSPIEGELS

A. EINLEITUNG - THEMA DER UNTERSUCHUNG

Die Anämie - mit oder ohne eigenständigen Krankheitswert - ist die häufigste Störung im Bereich der Hämatologie. Sie wird teils nach Ätiopathogenetischen, teils nach blutmorphologischen Gesichtspunkten eingeteilt in hypochrome, sideroachrestische, hypoplastische und hämolytische Anämien. Unter diesen Formen wiederum sind die hypochromen Anämien am häufigsten.

Labormedizinisch imponieren eine Erniedrigung der Hämoglobinkonzentration im gesamten Blut (Hb-Wert) und im einzelnen Erythrozyten (HbE-Wert), eine Verminderung der Erythrozytenzahl, ein erniedrigter Serum-eisenspiegel sowie charakteristische blutmorphologische Befunde im Ausstrich (74). Man findet die genannten Veränderungen sowohl bei Patienten mit chronischen oder chronisch-rezidivierenden Blutverlusten als auch bei solchen mit subakuten oder chronischen Entzündungen.

Durch ferrokinetische Untersuchungen weiß man jedoch, daß der Anämie bei Blutverlusten und der bei Entzündungen (Begleitanämie, sog. "Infektanämie") trotz der identischen Laborkonstellation ein unterschiedlicher Eisenstoffwechsel zugrundeliegt: Bei der Blutung spiegelt das erniedrigte Serum-eisen eine Verminderung des Gesamtkörpereisens wieder, bei der Entzündung handelt es sich um eine Eisenverschiebung aus dem Blutplasma in das Reticulo-endotheliale System, das Gesamtkörpereisen ist dabei normal.

Nach diesen Erkenntnissen hat sich die Definition des Eisenmangels gewandelt: Früher verstand man darunter die Erniedrigung des Serum Eisens (Sideropenie = Hypoferrämie), nach heutiger Definition liegt ein echter Eisenmangel nur dann vor, wenn der Gesamtkörper-eisenbestand erniedrigt ist. Dies ist jedoch schwierig nachzuweisen, die oben erwähnten ferrokinetischen Untersuchungen sind nämlich in vielerlei Hinsicht aufwendig: Sie sind - zumindest zum Teil - invasiv, strahlenbelastend, langwierig und auch teuer. Trotzdem hat die Unterscheidung der Begleitanämie von der Eisenmangelanämie wichtige therapeutische Konsequenzen: Nur beim echten Eisenmangel ist die Eisentherapie indiziert, bei der Begleitanämie könnte sie dagegen schädlich sein, da das Gesamtkörper-eisen normal ist und die Ausscheidungskapazität des Körpers selbst bei massiver Eisenzufuhr nicht nennenswert gesteigert werden kann; die Folge wäre eine Eisen-Überladung.

Am Beispiel der chronischen Polyarthrit (c.P., Synonym : Rheumatoide Arthritis = RA) zeigt sich, daß die Unterscheidung beider Anämieformen rein klinisch schwierig sein kann: Einerseits führt die c.P. als chronische Entzündung nicht selten zur Begleitanämie, andererseits kommt es unter der Langzeiteinnahme von Antiphlogistica zu occulten Blutverlusten. Darüberhinaus sind sowohl eine Eisenmangelanämie jedweder Ursache als auch eine chronische Polyarthrit ziemlich häufige Krankheiten, die natürlich auch einmal beim selben Individuum vorkommen können.

Der Serumferritinspiegel könnte in dieser Situation eine wichtige diagnostische und damit auch therapeutische Entscheidungshilfe liefern, ist er doch nur bei einer Verminderung des Gesamtkörper Eisens erniedrigt. Außerdem

Ist die Serumferritinbestimmung nur an eine Venenblutentnahme und an die inzwischen weit verbreitete Methodik des Radioimmunoassay gebunden, obendrein ist sie verglichen mit ferrokinetischen Untersuchungen billig.

Aber so einfach liegen auch hier die Dinge nicht: Das Ferritin ist das eisenspeichernde Eiweiß in den GEWEBEN, warum sollte also der vergleichsweise minimale Anteil des Ferritin, den man im Serum nachweist, repräsentativ für das Gesamtferritin - und damit für das Gesamtspeichereisen - sein?

Bei jeder Entzündung, also auch bei der chronischen Polyarthritie kommt es zur vermehrten Synthese verschiedener Proteine in der Leber (Akute - Phase - Proteine (54)) möglicherweise auch des Ferritins (2). Denkbar wäre demnach, daß aus einem Eisenmangel mit niedrigem Ferritin und einer Entzündung mit erhöhtem Ferritin ein "normaler" Serumferritinspiegel resultiert.

Dieser Problematik soll in der vorliegenden Arbeit nach einleitenden Bemerkungen über den Eisenstoffwechsel, die physiologische Bedeutung des Ferritins sowie bei verschiedenen Störungen des erythropoetischen Systems durch eigene Untersuchungen an 120 Kranken mit chronischer Polyarthritie im Vergleich zu einer 60 Personen umfassenden Kontrollgruppe nachgegangen werden.

1.: DER EISENSTOFFWECHSEL

Eisen ist ein in allen Körperzellen vorkommendes Ion, das vielfältigen Aufgaben dient.

1.) Funktion des Körpereisens:

70-80% des Körpereisens werden zur Hämoglobinsynthese, 5% zur Myoglobinsynthese benötigt und dienen daher der Bereitstellung von lebensnotwendigem Sauerstoff. Ferner ist Eisen ein essentieller Bestandteil oder Kofaktor vieler Enzyme, die in Tabelle 1 aufgezählt werden (12).

<u>Häm - Proteine</u>	<u>Eisenflavoproteine</u>
Cytochrom a, a ₃ , b, b ₅ c, c ₁ , P-450	Cytochrom - c - Reduktase NADH - Dehydrogenase
Cytochrom - c - Oxydase	Xanthinoxidase
Katalase	Succinatdehydrogenase
Peroxydase	Acetyl - CoA - Dehydrogenase
Tryptophan - Pyrrolase	
Lipoxydase	
Homogentisinsäure - Oxydase	

<u>Eisen als essentieller Kofaktor bei</u>	
Acotinase	
Ribonukleotid - Reduktase	
Succinyldehydrogenase	

Tabelle 1 : Eisenhaltige Enzyme

Obwohl das in den genannten Enzymen enthaltene Eisen nur einen ziemlich geringen Anteil am Gesamtbestand ausmacht, wird die außerordentliche Bedeutung klar, da die Lebensvorgänge auf zellulärer Ebene ohne diese Biokatalysatoren nicht möglich sind.

2.) Eisenverteilung im menschlichen Körper:

Der Körpereisenbestand ergibt sich aus Tabelle 2 (durchschnittliche Werte nach Angaben aus 12, 29, 63, 85, 94):

Hämoglobineisen	2.500 mg	} funktionelles Eisen
Myoglobineisen	200 mg	
Enzymeisen	15 mg	
Transporteisen	3 mg	} Reserveeisen
Speichereisen	1.000 mg	
Gesamtkörpereisen		3.000 - 5.000 mg

Tabelle 2 : Eisenverteilung im menschlichen Körper

3.) Eisenbedarf:

Dem hohen Gesamteisenbestand steht eine geringe äußere Eisenbilanz gegenüber: Mit der Nahrung werden - sehr stark mit der Art der Ernährung variierend - ca. 10 - 15 mg täglich zugeführt, davon 1 - 3 mg resorbiert und ebensoviel ausgeschieden; Männer liegen bei der Ausscheidung mehr bei 1 mg, menstruierende Frauen mehr bei 3 mg täglich (12, 28, 29, 85). Eine besondere Situation liegt in der Gravidität vor; der Eisenersparnis durch Amenorrhoe während Schwangerschaft und Stillzeit stehen Eisenverluste an den Foetus und die Placenta sowie durch Blutung unter der Geburt gegenüber. Daraus resultiert ein zusätzlicher Eisenbedarf von durchschnittlich 300 - 400 mg für dieses eine Jahr (5, 12, 29); diese Menge kann nicht allein durch die Nahrung aufgenommen werden.

4.) Eisenresorption:

Die Eisenresorption ist nach wie vor der am intensivsten untersuchte, aber trotzdem noch weitgehend ungeklärte Teilaspekt des Eisenstoffwechsels (29).

Das Nahrungseisen gelangt als gut lösliche Fe^{II} - und schlecht lösliche Fe^{III} - Verbindungen in den Magen. Dreiwertiges Eisen wird zum Teil zu zweiwertigem reduziert. Das Eisen wird danach zu Komplexen cheliert; Magensäure oder mit der Nahrung zugeführte Säuren verschieben dabei das Gleichgewicht von den schwerlöslichen zu den gutlöslichen Chelaten (12). Magensäure fördert also die Eisenresorption, ist aber nicht zwingend notwendig (12, 29). Nach der Pyloruspassage gelangt das Eisenchelat in den oberen Dünndarm. Die Aufnahme in die Mukosazellen geschieht passiv durch Diffusion, der Transport von der Mukosazelle ins Plasma ist dagegen ein für Eisen hochspezifischer, durch Cobalt hemmbarer, unidirektionaler, energieverbrauchender aktiver Mechanismus.

Schon in der Mukosazelle wird Eisen teilweise an Ferritin gebunden; früher sah man dieses Mukosaferritin als Transportvehikel an, bei dessen Absättigung die Eisenresorption nicht weiter gesteigert werden könne (sog. "Mukosablock"). Heute wissen wir, daß auch das Ferritin der Mukosazellen nur der Eisenspeicherung dient und im Rahmen der gerade im Gastrointestinaltrakt sehr hohen Zellmauserung enteral wieder ausgeschieden wird. Gestützt wird diese Ansicht durch die Untersuchung von HALLIDAY et al (34): 53 Probanden mit normalen Eisenspeichern, Eisenmangelanämie, sekundärer Eisenüberladung und idiopathischer Hämochromatose werden duodenal-biopsiert. Die 10 - 30 g wiegenden Biopsiestücke werden auf ihren Ferritingehalt untersucht und die Ergebnisse in Beziehung zu Parametern des Eisenstoffwechsels, insbesondere auch zum Serumferritin gesetzt. Es fand sich in allen Gruppen, also in jedem Füllungszustand, eine gute Korrelation zwischen dem Ferritingehalt des Serums und des Duodenums. Prinzipiell ist jeder Darmabschnitt zur Eisenresorption fähig, die Resorptionsquote ist jedoch im Duodenum und oberen Jejunum am höchsten und nimmt dann bis zum Rektum auf für den Eisenmetabolismus unerhebliche Werte ab.

5.) Nahrungseisen:

Bei Untersuchungen zur Eisenresorption muß man immer unterscheiden, ob die Befunde mittels Nahrungseisen oder durch die Gabe pharmazeutischer Eisenpräparate erhoben wurden (28). Hat man nämlich früher lediglich den physikalisch-chemisch gemessenen Eisengehalt der einzelnen Nahrungsmittel für wichtig erachtet (Spinat für Kinder, wobei wohl zusätzlich der Eisengehalt des Spinats hoch angesetzt wurde), so weiß man heute, daß die Art der Bindung des Eisens und die mit ihm aufgenommenen Begleitstoffe für die Resorption eminent wichtig sind (12, 28). Die Eisenresorptionsquote kann dadurch bis um einen Faktor 10 - 15 variieren!

Tabelle 3 (nach Angaben aus 28) zeigt die Faktoren, die die Eisenresorption fördern bzw. hemmen.

Eisenresorption wird	
gefördert durch	gehemmt durch
Zucker	Phytate
Sorbit	Phosphate
Cystein u.a.	Carbonate
Aminosäuren	Oxalate
Ascorbinsäure	Bicarbonate
Bernsteinsäure	Gastroferrin
Mucoproteine	
Dünndarmsekret	

Tabelle 3 : Die Eisenresorption beeinflussende Substanzen

Der zweite wichtige Faktor für die Eisenresorption ist die Art der Bindung des Nahrungseisens. Die Resorption von Eisen aus Muskelfleisch ist soviel besser als das aus pflanzlicher Nahrung oder oralen Eisenpräparaten, daß man unter diesem Gesichtspunkt von Hämeisen und Nicht-hämeisen spricht (12). Die Resorptionsquote von Hämeisen liegt bei 12 - 20%, die von Nichthämeisen bei 1 - 7%. Darüberhinaus wird die Resorptionsquote von Hämeisen nicht durch die in der rechten Spalte der Tabelle 3 genannten Substanzen gehemmt, die des Nichthämeisens jedoch sehr stark. Daraus ergibt sich, daß eine ausreichende Eisenresorption nur bei einem Mindestangebot an tierischer Nahrung gewährleistet ist und andererseits bei einer einseitigen pflanzlichen Ernährung auch die orale Eisengabe nicht viel hilft (12, 43). Dies ist auf jeden Fall zu bedenken bei Blutbilduntersuchungen und Eisenspiegelbestimmungen an Kranken mit chronischer Polyarthrit, die - nicht selten ohne Wissen des behandelnden Arztes - eine von naturheilkundlich ausgerichteten Ärzten und Heilpraktikern gegen "Rheuma" angepriesene vegetarische Kost zu sich nehmen.

Eisentransport:

Der Eisentransport im Plasma geschieht durch Bindung an Transferrin, ein Beta-1-Globulin mit dem Molekulargewicht von 80.000 und einer Plasmahalbwertszeit von 8 - 10 Tagen. Die 19 bisher bekannten genetischen Varianten unterscheiden sich nicht in ihrer Eisenbindungskapazität (12): 1 Molekül Transferrin bindet zwei dreiwertige Eisenionen und gibt sie in Geweben wieder ab (53). Den gleichen Aussagewert wie der Transferrinspiegel hat die totale Eisenbindungskapazität, also die maximal mögliche Transferrinsättigung; beide drücken dasselbe aus, werden nur mit verschiedenen Labormethoden bestimmt und folglich mit verschiedenen Maßeinheiten benannt.

Beim Gesunden ist Transferrin nur zu einem Drittel mit Eisen gesättigt (= Serumeisenspiegel, der genau dem Plasmaeisenspiegel entspricht), die restlichen zwei Drittel entfallen auf die freie Eisenbindungskapazität.

Das Transferrinmolekül hat zwei mit biochemischen Methoden unterscheidbare Eisenrezeptoren; ob dies bei der normalerweise ja nur partiell ausgelasteten Transferrinsättigung oder dem Eisenaustausch zwischen Transferrin und der Zelle (funktionelle Eisenabgabe) bzw. dem Ferritin (Eisenspeicherung) eine Rolle spielt, ist derzeit noch unbekannt (12).

Die Normalwerte der für den plasmatischen Eisentransport wichtigen Größen stehen in Tabelle 4 (12). Die Bindungskapazitäten werden dabei in der Maßeinheit des tatsächlich oder potentiell gebundenen Eisens angegeben, der Transferrinspiegel dagegen als Konzentration dieses Proteins selbst.

Es gilt : Totale Eisenbindungskapazität =

Serumeisenspiegel + Freie Eisenbindungskapazität.

	Normbereich	Mittelwert	
		Männer	Frauen
Serumeisenspiegel	60 - 160 $\mu\text{g } \%$	120 $\mu\text{g } \%$	110 $\mu\text{g } \%$
Totale Eisenbindungs- kapazität	280 - 400 $\mu\text{g } \%$		
Transferrin	200 - 350 $\text{mg } \%$		

Tabelle 4 : Normwerte des Transporteisens (nach (12)).

Der Serumeisenspiegel unterliegt Tagesschwankungen, morgens werden 30 % höhere Werte als abends gemessen. Eine normale gemischte Kost, also beim nicht mehr nüchternen Probanden beeinflusst den Serumeisenspiegel nicht nennenswert. (12).

7.) Innerer Eisenumsatz:

Die Eisenverwendung ergibt sich aus der Verteilung im Körper (vgl. Tabelle 2); etwa Dreiviertel des Gesamtkörper Eisens werden zum Hämoglobinaufbau benötigt oder befinden sich bereits in den Erythrozyten und deren Vorstufen.

Im Gegensatz zur "gemächlichen" äußeren Eisenbilanz (nur etwa ein Zweitausendstel des Gesamteisenbestandes werden täglich resorbiert bzw. ausgeschieden) findet ein lebhafter innerer Eisenumsatz statt. Die täglich zur Hämoglobinsynthese benötigte sowie die aus dem Erythrozytenabbau freierwerdende Eisenmenge beträgt das 10 - 20 fache der Eisenresorption (je 25 mg/Tag), und auch der Umsatz in Myoglobin, Enzymen und Eisendepots liegt mit zusammen 2 mg/Tag in der Größenordnung der täglichen Resorption.- Das gesamte Plasmaeisen von 3 mg wird also tagtäglich etwa zehnmal umgesetzt; diese Zahl ist wichtig, will man verstehen, wie schnell bei einer akuten Entzündung der Serumeisenspiegel absinken kann (vgl. hierzu 24) .

8.) Eisenausscheidung:

Die Eisenausscheidung beträgt ziemlich konstant 1 - 3 mg/Tag, sie kann auch bei massiver Überfüllung der Depots (etwa bei der Hämochromatose oder iatrogen bei einer nicht indizierten Eisentherapie) nicht gesteigert werden.

50% werden mit den Faeces ausgeschieden (Zellmauserung im Gastrointestinaltrakt, Galle), 10% über den Urin, der Rest durch abgeschilferte Epidermiszellen und über den Schweiß (12, 28).

Mit dem menstrualen Blutverlust von 25 - 60 ml/Monat gehen etwa 12 - 30 mg Eisen pro Monat, also bis zu 1 mg pro Tag zusätzlich verloren (12).

9.) Regelung der Eisenbilanz:

Sie ist über die Resorption und auch über die Ausscheidung möglich, bei letzterer jedoch nur im Sinne einer Verminderung.

Bei der Anämie kommt es zu einer Steigerung der aktiven Resorption sowie zu einer Verminderung der Ausscheidung bis zu 50% des Ausgangswertes.

Bei überfüllten Eisendepots ist dem Körper zwar eine Verminderung der aktiven Resorption möglich, wird aber trotzdem - fälschlicherweise! - Eisen zugeführt, so kann dieser Mechanismus durch die passive Diffusion "Überrannt" werden (12).

Eine Steigerung der Eisenausscheidung ist selbst bei massiver Eisenüberladung nicht möglich, wie bereits mehrfach betont.

Über die Regelmechanismen ist heute noch wenig bekannt.

10.) Ferrokinetische Methoden (12, 94):

- a.) Enterale Eisenresorption: Nach Einnahme einer mit ^{59}Fe markierten Testmahlzeit wird mit einem Ganzkörperzähler die aufgenommene Aktivität gemessen.

Eine verminderte Resorption weist bedingt auf eine Überfüllung, eine vermehrte Resorption auf eine Entleerung der Eisenspeicher hin.

- b.) Eisenumsatz: Nach intravenöser Gabe von ^{59}Fe werden folgende Untersuchungen durchgeführt:

α. Plasmahalbwerts clearance:

Die Aktivitätsmessung in 10 - 15 minütigen Intervallen, semilogarithmisch aufgetragen, gibt ein Maß für die Geschwindigkeit der Eliminierung aus dem Plasma; die normale Halbwertszeit beträgt 60 - 120 Minuten.

β. Hämoglobinsynthese im Knochenmark:

Die Aktivitätsmessung nach 7 Tagen gibt die Einbaurrate von ^{59}Fe in Erythroblasten wieder.

γ. Erythrozytäre Einbaurrate:

Bei der Aktivitätsmessung nach 14 Tagen stellt man fest, daß etwa 70% der Testdosis in die peripheren Erythrozyten eingebaut wurden (Utilisationsrate).

δ. Plasmaeisenumsatzrate:

("plasma iron turnover rate" = PITS). Durch Extrapolieren der Radioeisenplasmaclearance zurück zum Zeitpunkt Null erhält man das Plasmavolumen. Bestimmt man gleichzeitig das Plasmaeisen, so erhält man die Plasmaeisenumsatzrate (PITS) nach folgender Formel (Abb. 1):

$$\text{PIIR (mg/Tag)} = \frac{0,693 \times \text{Fe (mg/ml)} \times \text{PV (ml)} \times 24 \text{ Std.}}{^{59}\text{Fe} - \text{T/2 (Std.)}}$$

Abb. 1. a): Berechnung der Plasmaeisenumsatzrate (12).

Es bedeuten: PIIR = Plasma iron turnover rate = Plasmaeisenumsatzrate, Fe = Plasmaeisenkonzentration, PV = Plasmavolumen, $\frac{^{59}\text{Fe} - \text{T/2}}$ = Plasmaeisenhalbwertszeit.

Man könnte also vereinfacht formulieren:

$$\text{Umsatzrate} = \frac{0,693 \times \text{Plasmaeisen} \times \text{Plasmavolumen} \times 24 \text{ Std.}}{\text{Plasmahalbwertszeit}}$$

Abb. 1. b): Berechnung der Plasmaeisenumsatzrate.

(Vgl. hierzu Tab. 5)

E. Verteilung des erythropoetischen Gewebes:

Nach Applikation der Testdosis wird fortlaufend die Aktivität über Herz, Leber, Milz und Kreuzbein gemessen; die extramedulläre Blutbildung kommt dabei durch entsprechende Speichermaxima zur Darstellung. Diese wichtige Information fällt bei der Bestimmung der Plasmaeisenumsatzrate gleichsam nebenbei mit an oder stellt bei anderen hämatologischen Erkrankungen (Leukosen, Erythroblastosen) die Hauptindikation für diese Untersuchung dar.

Der Beitrag, den die unter b.) aufgeführten ferrokinetischen Untersuchungen zur Differentialdiagnose der Erkrankungen des erythropoetischen Systems liefern können, ist in Tabelle 5 (nach Angaben aus 12, 14, 15, 77) aufgelistet.

<u>Verkürzte Plasmahalbwertszeit</u>
Eisenmangel
Polycythämia vera
Hämolytische Anämien
<u>Verlängerte Plasmaeisenhalbwertszeit</u>
Hypoplastische Anämien
<u>Erhöhte Plasmaeisenumsatzrate</u> *
(Normales oder erhöhtes Plasmaeisen bei raschem Eisenabstrom)
Hämolyse
Ineffektive Erythropoese
<u>Verminderte Plasmaeisenumsatzrate</u> *
(Normales oder niedriges Plasmaeisen bei langsamen Eisenabstrom)
Hypoplastische Anämie
"Infektanämie"
Urämie
nach Bestrahlungen
<u>"Normale" Plasmaeisenumsatzrate</u> **
(niedriges Plasmaeisen bei schnellem Eisenabstrom)
Eisenmangelanämie

Tabelle 5 : Ferrokinetische Untersuchungen bei verschiedenen Störungen der Erythropoese.

Erklärung zu Tabelle 5:

* : Vgl. hierzu die PIR-Formel in Abb 1: Die Plasmaeisenkonzentration steht im Zähler, die Plasmahalbwertszeitclearance als Maß für den Eisenabstrom im Nenner.

** : Die Umsatzrate ist zwar normal, der Umsatz selbst findet aber auf einem erniedrigten Niveau statt, etwas, das einem bei dieser Untersuchung entgeht.

11.) Weitere Untersuchungen zur Messung der Eisenreservoirs:

a.) Semiquantitative Abschätzung des Eisenreservoirs aus dem Knochenmarkspunktat:

Nach Sternalpunktion, Tibia- oder Beckenkammbiopsie können die Hämosideringranula wegen ihrer gelben bis gelbbraunen Eigenfarbe direkt eingestuft werden. Dies korreliert (außer gelegentlich bei akuten Infekten !) sehr gut mit der Eisenfärbung im Zytoplasma der Knochenmarkreticulumzellen mittels der Berliner-Blau-Reaktion.

Die Bewertungsskala zeigt Tabelle 6:

Zustand der Eisenspeicher	Hämosiderin und/oder Berliner-Blau
erschöpft	0
herabgesetzt	(+)
normal	+ bis 3 +
überladen	4 + bis 6 +

Tabelle 6: Abschätzung der Eisenspeicher aus dem Knochenmarkspunktat (nach (50)).

b.) Bestimmung des mobilisierbaren Speichereisens mit dem Desferrioxamin - Test :

Nach 1 g Desferrioxamin i.m. wird im 24-Std.-Urin die Eisenausscheidung gemessen. Die Bewertung zeigt Tabelle 7.

Wahrscheinlich kann damit aber nicht das Ferritin-eisen selbst, sondern nur das gerade zwischen Ferritin und Transferrin ausgetauschte Eisen mobilisiert werden.

	Eisenausscheidung
Normalpersonen	0,7 - 1,0 mg Fe/24 Std.
Eisenüberladung	über 2,0 mg Fe/24 Std.
Eisenmangel	0,2 - 0,5 mg Fe/24 Std.

Tabelle 7: Desferrioxamin - Test

Der Nachteil des Tests liegt in seiner geringen Empfindlichkeit, ein latenter Eisenmangel kann übersehen werden. Der Test ist somit zur Abgrenzung eines Eisenmangels von einer entzündungsbedingten Hypoferrämie oft nicht ausreichend (50).

c.) Erschöpfende quantitative Phlebotomien:

Hierbei werden wöchentliche Aderlässe von 400 ml solange durchgeführt, bis der Hb-Wert eine Woche nach der letzten Phlebotomie auf 9 - 11 g % abgesunken ist und für weitere zwei Wochen so bleibt. Die durch Aderlässe gewonnene Eisenmenge aus $n \times 400$ ml Blut (1 ml Blut enthält 0,5 mg Eisen), korrigiert um die bei zunehmender Leerung des Depots kompensatorisch ansteigende Resorptionsquote, ergibt ein Maß für das mobilisierbare Eisenreservoir.

Selbst wenn man annimmt, daß der Eisengehalt des RES bei einer "Infektanämie" normal ist, so muß man doch eine Umverteilung zum Ort der Entzündung hin annehmen; es erscheint plausibel, daß dieses "für die Entzündung gebrauchte" Eisen nicht mobilisierbar ist. Es wird also niemand einem c.P. - Patienten mit einem Ausgangs - Hb - Wert von beispielsweise 10 g % auch nur eine einzige Phlebotomie zumuten wollen. Die vorstehend genannten Methoden berücksichtigen nur die in der Differentialdiagnose des Eisenmangels und der Begleitänämie ("Infektanämie") wichtigen Untersuchungen.

Kurz zusammengefaßt läßt sich über den Eisenstoffwechsel folgendes sagen:

Trotz aufwendiger subtiler Untersuchungstechniken kann man heute im wesentlichen nur quantitative Aussagen über die innere und äußere Eisenbilanz und über die Eisenverteilung im Körper machen. Die physiologischen und pathogenetischen Mechanismen konnten größtenteils noch nicht aufgeklärt werden.

Dem steht gegenüber, daß ferrokinetische Untersuchungen mit einer Ganzkörperstrahlenbelastung von 50 mrd, einer eben solchen der Gonaden, einer Knochenmarksdosis von 2 - 3 rd und einer Untersuchungsdauer von 14 Tagen mit zahlreichen Messungen einhergehen.

Es fehlt ganz besonders an einer einfachen Methode zur verlässlichen Abschätzung des Körpereisenspeichers: Die bisher gebräuchlichen sind entweder nur qualitativ (Knochenmarkspunktat), zu wenig sensibel (Desferrioxamin - Test) oder bei manifester Anämie unzumutbar (erschöpfende Phlebotomien).

Es ist also verständlich, daß an den Serumferritinspiegel die Hoffnung geknüpft wird, diese wichtige Information durch eine einfache Venenblutentnahme zu erhalten.

II.: PHYSIOLOGISCHE BEDEUTUNG DES FERRITINS

(Übersichten bei 5, 19, 90, 100).

Eisenspeichernde Proteine kommen in zwei Varianten vor:

als wasserunlösliches Hämosiderin mit einem Eisengehalt von 35 %,

als wasserlösliches ferritin mit einem Eisengehalt von 20 %.

Mit zunehmender Füllung der Eisenspeicher wird Eisen zunehmend als Hämosiderin gespeichert bis hin zur Hämosiderose.

Ferritin ist eine Verbindung aus einem Protein (Apoferritin) und durchschnittlich 2.500 Eisen-Ionen:

Ferritin — Apoferritin + Eisen.

1.) Geschichtliches: (ausführliche Darstellung bei 83)

Schon 1894 wurde Ferritin von SCHMIEDEBERG aus Schweineleber isoliert und von ihm selbst als Ferratin bezeichnet. 1937 folgte die Reindarstellung durch LAUFBERGER aus Pferdemilz. Von LAUFBERGER stammt der Name Ferritin und auch schon die Annahme, daß seine Funktion in der Eisenspeicherung liegt.

2.) Funktion:

Die Bedeutung aller Eisenträgerproteine (trans-mukosales Vehikel, Transferrin, Ferritin, Hämosiderin) besteht in der Verhinderung der der Eisenoxydation und Hydrolysierung folgenden Polymerisierung, also der Rostbildung. Das Schema in Abbildung 2 soll dies verdeutlichen:

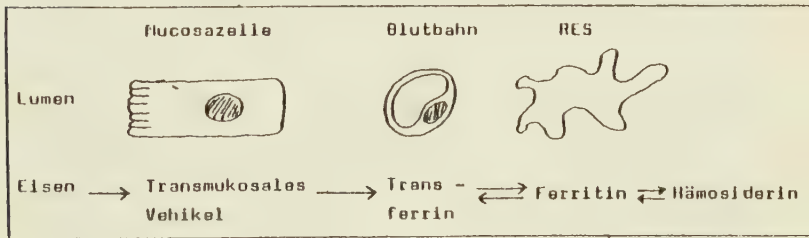


Abbildung 2 : Eisentransport vom Ort der Resorption zu den Speichern.

Eisen ist also immer an ein Protein, bzw. beim Übergang von einem Protein zum anderen, an Chelatbildner gebunden, die in Abb. 2 durch die Pfeile symbolisierten Übergänge geschehen (durch die Chelatbildner ?) so lückenlos, daß kein freies Eisen vorkommt, das cyto-toxisch wäre.

Vorkommen:

Ferritin kommt im Körper ubiquitär vor, die Hauptkonzentrationen werden im Reticuloendothelialen System (v. Kupffersche Sternzellen, Knochenmark, Milz), den Leberparenchymzellen und in der Muskulatur gemessen.

Struktur des Apoferritins:

Das menschliche Apoferritin hat ein Molekulargewicht von 470.000 und besteht aus 24 Polypeptidketten mit je einem Molekulargewicht von 18.500 bis 19.500 (100). Die Primärstruktur ist bisher nur beim Apoferritin aus Pferdemicl aufgekllrt (174 Aminosuren) (19). Die Sekundr- und Tertiärstruktur des Pferdemiclferritins stellt man sich folgendermaßen vor (19):

Es handelt sich um ein kugeliges Gebilde mit einem Hohlraum von 70 Å und sechs Kanälen von je 10 - 15 Å Durchmesser. Die Kanäle dienen der Eisenspeicherung. Die Abbildung 3 stammt aus dem Artikel von CRICHTON (19).

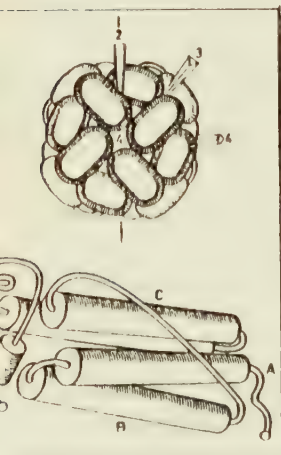


Abb. 3 a: Struktur von Apoferritin aus Pferdemicl(2-4 bezeichnen einige der Symmetrieachsen)

Abb. 3 b: Schematische Zeichnung einer Ferritinuntereinheit (A-D bezeichnen die vier langen, E die fünfte, kurze Polypeptidketten der α -Helix). Aus CRICHTON (19).

5.) Eisenbindung im Ferritin:

Es lassen sich Ferritinmoleküle mit einem Eisengehalt von 0 - 4.500 Eisenionen nachweisen. Bei normalem Eisenstoffwechsel enthält ein Ferritinmolekül etwa 2.000 - 2.500 Eisenionen.

Eisen gelangt als Fe^{II} -Ion durch Kanäle in den Hohlraum (Eisenmizelle), wird dort an Rezeptoren gebunden und zu Fe^{III} oxydiert, Diese Reaktion wird durch das Ferritin selbst katalysiert. Durch die starke Bindung an die Rezeptoren wird die Polymerisation von Eisenionen verhindert. Bei der Eisenabgabe erfolgt zunächst wieder die Reduktion von Fe^{III} zu Fe^{II} . Bevor das Eisen dann an die Zelle oder erneut an das Transferrin abgegeben wird (etwa im Rahmen einer Umverteilung), geht es mit in ihrer Natur noch nicht geklärten Chelatbildnern komplexe Verbindungen ein. Ein übersichtliches Schema der Eisenaufnahme in die Mizelle findet sich bei CRICHTON (19), dessen Arbeitsgruppe ja maßgeblich an der Strukturaufklärung des Apoferritins beteiligt ist.

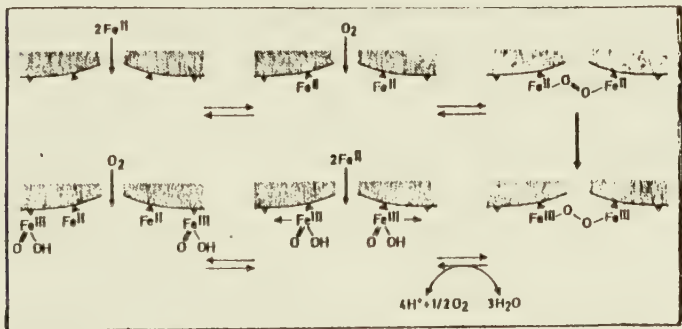


Abb. 4 : Eisenaufnahme und -bindung im Ferritinmolekül . Aus CRICHTON (19)

Das bisher Besprochene gilt für das Gewebeferritin; laborchemisch weisen wir jedoch nur den verschwindend geringen Anteil nach, der im Serum gelöst ist. Welche Bedeutung diesem Serumferritin zukommt, soll im nächsten Kapitel erläutert werden.

.: PHYSIOLOGISCHE BEDEUTUNG DES SERUMFERRITINS:

Im nächsten Kapitel wird eine Literaturübersicht über Arbeiten zum Thema Serumferritin gegeben. Im einzelnen handelt es sich um Untersuchungen über Serumferritin bei Blutspendern, Hämochromatose, experimentellem Fieber, chronischen Entzündungen, Eisenmangelanämien und oraler Eisentherapie.

Unter teleologischen Gesichtspunkten im Hinblick auf die vorliegende Arbeit lassen sich die Beiträge zwanglos in zwei Gruppen gliedern: (a) Solche, die die Korrelation des Serumferritins zu einer bestimmten Eisenstoffwechselstörung resp. Krankheit untersuchen, und (b) solche, die sich mit der Aussagekraft der Serumferritinbestimmung zur Abschätzung der Eisenspeicher überhaupt auseinandersetzen.

Der Diskussion dieser Arbeiten sollen die Grundlagen über das Serumferritin vorangestellt werden.

1.) Das Mengenverhältnis des Serumferritin zum Gesamtferritin:

Ferritin läßt sich im Serum in einer Konzentration von im Mittel 56 ng/ml bei Frauen und 111 ng/ml bei Männern nachweisen (eig. Unters., s.u.). Bei einem angenommenen Durchschnittswert von 100 ng/ml und einer Plasmamenge von 3000 ml ergibt sich somit eine Gesamtserrumferritinmenge von 300.000 ng oder 0,3 mg.

Bezüglich des Gewebserferritins liegen zumindest für einige Organe mit hoher Ferritinkonzentration detaillierte Angaben vor:

110 - 552 ng/g Leber (LINDER - HOROWITZ et al., LINDER et al., zit. bei (100)), 200 ng/g Milz (ESHHAR et al., zit. bei (100)), 40 ng/g Herz (LINDER - HOROWITZ et al., MUNRO et al., LINDER et al., zit. bei (100)) und 107 ng/g Niere (LINDER-HOROWITZ et al., LINDER et al., zit. bei (100)).

Daraus resultiert eine Ferritinmenge von etwa 500.000 ng oder 500 mg in vier Organen.

Unberücksichtigt blieben bei dieser Überschlagsrechnung zwar das Ferritin im Extravasalraum einerseits und das in weiteren Körpergeweben andererseits, man gewinnt aber immerhin eine Vorstellung über die Größenordnung: Der Anteil des Serumferritins macht danach weit weniger als ein Tausendstel des Gesamtferritins aus.

2.) Die Funktion des Serumferritins:

Sie ist derzeit noch nicht geklärt. Denkbar wären folgende Möglichkeiten: (a) Ein so ubiquitär vorkommendes Protein wie das Ferritin tritt auf dem Wege zwischen Synthese und Abbau eben auch in Spuren in das Plasma über. In diesem Sinne hätte es dann keine biologische Funktion, sein Vorkommen im Serum wäre dem der Transaminasen und anderer Enzyme vergleichbar.

(b) Auch das Serumferritin ist am Eisenmetabolismus beteiligt in der Art, daß die Eisenaufnahme und -abgabe zwischen Transferrin und Gewebszellen teilweise über das Serumferritin geht.

IV.: SERUMFERRITIN UNTER VERSCHIEDENEN BEDINGUNGEN DES EISENSTOFFWECHSELS:

Eine Übersicht gibt die Tabelle 8 (100).

Serumferritin erniedrigt bei

Eisenmangel Schwangerschaft

Blutspendern Säuglingen

Serumferritin erhöht bei

Tumoren Aplastischer Anämie

Leukämien Hämolytischer Anämie

Lebererkrankungen Thalassämie

Hämochromatose Infektionen

Eisentherapie chronischen Entzündungen

Tabelle 8 : Veränderungen des Serumferritinspiegels

An Hand der Literatur soll nun in diesem Kapitel über Serumferritinspiegelbestimmungen unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen des Eisenstoffwechsels berichtet werden.

1.) Serumferritin in der Allgemeinbevölkerung:

COOK, LIPSCHITZ et al. (16) berichteten 1974 über 152 Frauen und 174 Männer, bei denen mit Hilfe der Transferrinsättigung und des Erythrozyten- Protoporphyrins ein Eisenmangel ausgeschlossen worden war. Die Serumferritinbestimmung mit einem Doppelantikörper-IRMA ergab folgende geometrische Mittelwerte (95% Vertrauensbereich in Klammern):
Frauen 34 (9-125) ng/ml, Männer 94 (27-329) ng/ml.
Eine signifikante negative Korrelation bestand zwischen Serumferritin und der totalen Eisenbindungskapazität bei beiden Geschlechtern, eine positive Korrelation zwischen Serumferritin und Lebensalter nur bei den Frauen.- Der Grund könnte in der ständigen Belastung der Eisendepots durch die menstrualen Blutverluste bei jüngeren Frauen liegen.

G. SPITZ-SCHERHOLZ (83) untersuchte 498 Probanden, die augenscheinlich gesund waren, und bestimmte laborchemisch Hämoglobin, Hämatokrit und die sich daraus ergebenden Werte für MCV, MCH und MCHC, ferner Serumeisen, totale Eisenbindungskapazität und das Serumferritin, letzteres mit derselben Methode (Gamma Dab Travenol RIA) wie bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung. Bei den Probanden handelte es sich um Krankenhauspersonal, Bundeswehrangehörige, Erstblutspender und Patienten ohne Anhalt für Malignom, Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz, Stoffwechselerkrankungen oder entzündliche Prozesse. Durch Bildung von Untergruppen (junge Frauen, junge Männer, alte Frauen, alte Männer) widmete sich die Autorin besonders der Altersabhängigkeit des Serumferritins und fand signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten der jungen und alten Probanden desselben Geschlechts (Tabelle 9).

Untergruppe	n	Alter	Ferritin (2s-Bereich)
junge Frauen	102	16-33 Jahre	35 ng/ml (8-164)
alte Frauen	147	55-85 Jahre	123 ng/ml (21-713)
junge Männer	133	18-32 Jahre	83 ng/ml (27-253)
alte Männer	116	55-89 Jahre	170 ng/ml (37-770)

Tabelle 9 : Geometrische Mittelwerte und Streubreite der Serumferritinspiegel aus Untersuchungen von G. SPITZ-SCHERHOLZ (83).

Im Hinblick auf die vorliegende Arbeit interessiert natürlich die prozentuale Häufigkeit des prälatenten, latenten und manifesten Eisenmangels sowie der entzündungsbedingten Hypoferrämie. Einschränkung zu den in Tabelle 9 nach den Resultaten von SPITZ-SCHERHOLZ selbst zusammengestellten Häufigkeitsangaben muß daraufhingewiesen werden,

daß die Autorin in ihrer Arbeit wegen der anders gelagerten Thematik viele Probanden mit Hb-Werten unter 12 g/dl nicht in die Studie aufnahm.

	Definition			Junge	Alte	Junge	Alte
	Frt	Fe	Hb	Frauen	Frauen	Männer	Männer
Prälat. E.M.	↓	n	n	30,4 %	6,1 %	2,3 %	3,5 %
Lat. E.M.	↓	↓	n	3,9 %	2,7 %	0,8 %	1,7 %
E.M.-Anämie	↓	↓	↓	1,0 %	1,4 %	0,8 %	1,7 %
Entz. Hypoferrämie	n	↓	n	0	29,3 %	3,0 %	21,6 %
Begleit-anämie	n	↓	↓	1,0 %	6,8 %	0	14,7 %
Anämie and. Genese	n	n	↓	0	1,4 %	3,0 %	7,8 %

Tabelle 10 : Häufigkeit des Eisenmangels, der entzündungsbedingten Hypoferrämie und Anämien anderer Genese in der Bevölkerung (nach Beobachtungen von (83)).

Legende zu Tab. 10: E.M. = Eisenmangel, Frt↓ = Ferritin unter 30 ng/ml, Fe↓ = Serumeisen unter 50 µg/dl, Hb↓ = Hämoglobin unter 12,0 g/dl bei Frauen, unter 13,5 g/dl bei Männern.

Eine manifeste Anämie war zum Teil Ausschlusskriterium.

Die Untersucherin zieht aus ihren Ergebnissen folgende Schlußfolgerung: Der Serumferritinspiegel ist altersabhängig, weil er durch entzündliche Prozesse "unspezifisch erhöht" wird (also dann nicht mehr zum Füllungszustand der Eisenspeicher korreliert) und weil solche "entzündlichen Prozesse" im Alter eben an Häufigkeit zunehmen. - Es sei dazu angemerkt, daß eine Inzidenz solcher "entzündlicher Prozesse" von rund 35% in der Altersgruppe 55-89 Jahre eine bemerkenswerte Zahl ist und daß das Einschlusskriterium "augenscheinlich gesund" angesichts von Serumeisenspiegeln bis herab zu 4 µg/dl und Hb-Werten bis herab zu 9,5 g/dl relativiert werden muß.

2.) Serumferritin in der Schwangerschaft:

Eine besondere Situation im Eisenstoffwechsel unter (noch) physiologischen Bedingungen besteht in der Schwangerschaft und im Säuglingsalter. Die dabei beobachteten Veränderungen (69) haben einiges zum Verständnis der Bedeutung des Serumferritins beigetragen. LINKESCH, PAVELKA und KOFLER berichten über 108 Schwangere mit normalem Verlauf bis zur 28. Schwangerschaftswoche (n=20) und bis zur Geburt (n=19), ferner über solche mit drohendem Abort in den ersten zwei Dritteln (n=21) und im letzten Drittel (n = 28) und schließlich über schwangere Patientinnen mit EPH-Gestosen (n = 7 in den ersten beiden Dritteln, n=13 im letzten Trimenon). Hierbei zeigt sich, daß bei normaler Ausgangssituation die mütterlichen Eisenreservoirs etwa ab der 28. Woche erschöpft sind und es dann zunehmend zum Eisenmangel kommt, was in einigen Fällen durch Knochenmarksfärbung dokumentiert werden konnte. Begleitet wurde dies von einem Absinken des Serumferritinspiegels. War dies schon seit längerem bekannt (23, 31), so konnten die Autoren darüberhinaus nachweisen, daß bei drohendem Abort und leichter EPH-Gestose viel häufiger und vor allem in einem viel früheren Schwangerschaftsstadium niedrige Serumferritinkonzentrationen bestimmt werden konnten. Über den Wert der Serumferritinbestimmung besonders auch in der frühen Schwangerschaft lassen die Autoren daher keinen Zweifel offen.

3.) Serumferritin im Kindesalter:

Beim Säugling liegen die Werte im Nabelschnurblut bei 100 ng/ml, steigen im ersten Lebensmonat auf 160-320 ng/ml an und fallen bis zum 6. Monat auf "anämische Werte". Vom 1. bis zum 15. Lebensjahr steigt das Serumferritin kontinuierlich auf die später bei Erwachsenen üblichen Werte an (91).

Der charakteristische Verlauf der Serumferritinkonzentration beim Säugling läßt sich zwanglos mit den Veränderungen der Erythropoese erklären, die ja häufig zum physiologischen Neugeborenenikterus führen und in ihrer Pathogenese wie die der hämolytischen Anämien allgemein zu sehen sind.

4.) Serumferritin bei Blutspendern:

FINCH et al (26) untersuchten 2.982 Blutspender und stellten vor der ersten Spende als Mittelwerte des Serumferritins 127 ng/ml bei Männern und 46 ng/ml bei Frauen fest. Nach der ersten Spende verringerte sich die Serumferritinkonzentration auf durchschnittlich 50% des Ausgangswertes, bei weiteren Spenden sank der Spiegel noch weiter ab. Durch zahlreiche Vergleiche mit unterschiedlichen Spendenvolumina unter Berücksichtigung weiterer hämatologischer Parameter kommen die Autoren zu dem Schluß, daß eine Spendenfrequenz von 2-3 Einheiten pro Jahr bei Männern und 1-2 Einheiten pro Jahr bei Frauen mit einer ausgeglichenen Eisenbilanz ohne Entwicklung einer Anämie vereinbar ist. Zu fast identischen Resultaten und Schlußfolgerungen kam auch BIRGEGÅRD 1978 (9).

5.) Serumferritin bei Eisenmangelanämie:

Im Rahmen einer Untersuchung an insgesamt 250 Patienten stellten LIPSCHITZ, COOK und FINCH (71) bei 75 Patienten die Ergebnisse von Knochenmarkseisenfärbung und Serumferritin gegenüber, und zwar sehr anschaulich gegliedert nach Kontrollgruppe, Patienten mit Entzündungen und mit aktiven Lebererkrankungen. Zwar lagen die Mittelwerte bei Entzündungen und am ausgeprägtesten bei Lebererkrankungen deutlich höher als in der Kontrollgruppe, aber innerhalb jeder Untergruppe bestand eine hochsignifikante Korrelation zwischen der Knochenmarkseisenfärbung und dem Serumferritin Spiegel.

ORTHEL und GERHARZ (75) untersuchten 73 Männer und Frauen ihrer hämatologisch-onkologischen Ambulanz. Gab die Bestimmung von Hb, MCHC, Serumeisen und TEBK keinen sicheren Aufschluß über den Eisenmangel, so wurde noch die Knochenmarkseisenfärbung aus dem Sternalpunktat herangezogen. Bei allen Patienten wurde der Serumferritinspiegel untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Alle Patienten hatten eine Hämoglobinkonzentration unter 12 g/dl und wurden in folgende Untergruppen eingeteilt.:

- Typ I : Hb < 12 g/dl, MCHC erniedrigt, Serumeisen erniedrigt, TEBK erhöht.
- Typ II: Hb < 12 g/dl, MCHC normal, Serumeisen erniedrigt, TEBK meist normal.
- Typ III: Hb < 12 g/dl, MCHC und Serumeisen normal.

Typ I hatte die niedrigsten Hb-Werte bis herab zu 6 g/dl, Typ II weniger ausgeprägt (nicht unter 9 g/dl), bei Typ III lagen die Hb-Werte zwischen 10,5 und 11,9 g/dl. Die Serumferritinspiegel lagen bei Typ I-III etwa gleich niedrig mit nur geringer Überlappung zur Kontrollgruppe. Die Richtigkeit der Diagnose "Eisenmangelanämie" wurde durch anschließende orale Eisengabe überprüft, bei allen ließ sich das Hämoglobin normalisieren. Interessant ist der Hinweis, daß eine Eisenmangelanämie gelegentlich auch mit normalen Serumeisenwerten einhergehen kann, da dies in der vorliegenden Arbeit auch bei einigen Probanden der Fall ist. Zahlreiche weitere Untersuchungen belegen die gute Korrelation des Eisenmangels mit den Serumferritinwerten (siehe Kapitel D : Diskussion).

6.) Serumferritin bei entzündlichen Darmerkrankungen:

Entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, M. CROHN) könnten in zweierlei Hinsicht den Serumferritinspiegel beeinflussen: Entzündungsbedingte Erhöhung und eisenmangelbedingte Erniedrigung, letztere

durch gestörte Eisenresorption und Blutverlust. DARTELS et al. (4) gingen dieser Fragestellung bei 31 Morbus-CROHN- und 13 Colitis-ulcerosa-Patienten nach. Sie fanden keine Korrelation zwischen ^{59}Fe -Absorption und der Krankheitsaktivität, dem Ort der Läsionen, dem Ausmaß eventueller Resektionen sowie den hämatologischen Parametern Serumeisen, Transferrin und Hämoglobin. Dagegen beobachteten sie eine signifikante negative Korrelation zwischen ^{59}Fe -Absorption und Serumferritin und eine signifikante positive Korrelation zwischen Knochenmarkseisenfärbung und Serumferritin. Zu etwas anderen, wohl nicht nur methodisch bedingten Resultaten kamen THOMSON et al. (86) bei 64 Patienten mit M. CROHN und 41 mit Colitis ulcerosa. Immerhin hatten nur 4 von 17 Patienten mit entleerten Eisendepots (gemessen an der Knochenmarkseisenfärbung) auch Serumferritinwerte unter 18 ng/ml und ein Eisenmangel bestand erst oberhalb von 55 ng/ml mit Sicherheit nicht. Die Autoren schließen daraus, daß die Serumferritinbestimmung mit einer hohen Irrtumswahrscheinlichkeit von 32% behaftet ist, Dazu sei angemerkt, daß ein unterer Normwert von 18 ng/ml sehr niedrig liegt (es wurde der Ferritin-RIA nach LUXTON (72) benutzt), auf die Problematik des unteren Normwertes wird an anderer Stelle eingegangen (vgl. Kap. B : Methodik)

7.) Serumferritin bei oraler Eisentherapie:

Die verschiedenen Substanzen, die bei gleichzeitiger Anwesenheit in Magen und Duodenum die Eisenresorption verändern (vgl. Kap. A 1 4), erklären, daß eine optimale Bioverfügbarkeit oraler Eisenpräparate nur bei Nüchternernahme gewährleistet ist (43). Bei therapeutischen Dosen und ausreichenden Resorptionsverhältnissen steigt der Serumeisenspiegel schon nach wenigen Stunden, wie der Eisenresorptionstest zeigt.

BENTLEY und JACOBS (7) untersuchten 1975, wie schnell dagegen der Serumferritinspiegel auf eine Eisentherapie "anspricht". Überraschenderweise zeigte sich nicht, wie zum Beispiel bei den Hämoglobinwerten, ein kontinuierlicher, im unteren Normbereich flacher werdender Anstieg, sondern ein zweigipfliger Verlauf: Zunächst (2-4 Wochen) stieg der Serumferritinspiegel so stark an, daß er häufig schon eine Normalisierung der Eisenspeicher anzuzeigen schien, dann sanken die Werte bis zum 3. Behandlungsmonat wieder und stiegen schließlich wieder bis zum Erreichen des Mittelwertes einer Normalbevölkerung. SIMES et al. hatten dies schon 1974 beobachtet, ebenso wie ALI et al. 1978 (3). Die genannten Autoren hatten ihr Augenmerk jedoch auf die Verlässlichkeit des Ausgangsferritins für die Diagnose eines Eisenmangels und auf die Dauer der notwendigen Eisentherapie zur Füllung der Eisendepots gerichtet und konnten die schon 1950 von BEUTLER et al. an Hand von Knochenmarkseisenfärbung gewonnenen Schlußfolgerungen bestätigen, daß die Eisentherapie die hämatologische Vollremission um mindestens 2 Monate überdauern muß. Der zweigipflige Verlauf des Serumferritinspiegels unter einer kontinuierlichen Eisensubstitution war Anlaß zu kontroversen Diskussionen zwischen KALTWASSER (58, 59, 60) und HEINRICH (44, 48, 50, 51), ob er überhaupt als Kontrollparameter einer Eisentherapie geeignet ist, insbesondere zu Beginn der Substitution. KALTWASSER (58) zeigte an 20 Patienten mit chronischer Blutung, 7 Patienten mit posthämorrhagischem Eisenmangel und 9 Dauerblutspendern, daß der vorher erniedrigte Serumferritinspiegel kontinuierlich anstieg und erst 2 Monate nach hämatologischer Normalisierung normale Werte zwischen 50 und 140 ng/ml erreichte. Da er gleichzeitig die Eisenspeicher anhand von Knochenmarkspunktaten (Berliner-Blau-Reaktion) und Radioeisenabsorption beurteilte, konnte er zeigen, daß - wie schon lange bekannt - die Eisenspeicher unter fortlaufender Eisen-

substitution erst 2 - 3 Monate nach Erreichen normaler Hb- und Erythrozytenwerte gefüllt sind und daß der Serumferritinspiegel sehr gut mit diesem Füllungszustand korreliert. HEINRICH hielt dem entgegen, daß nach eigenen (51) und anderen (SIMES et al., 1974) Untersuchungen der Serumferritinspiegel in den ersten ein bis zwei Wochen nach Beginn der Eisenzufuhr ansteigt und dann wieder abfällt; der initiale Anstieg sei so stark, daß eine größere Auffüllung der Depots vorgetäuscht werde, als überhaupt Eisen zugeführt werde.

Einigkeit besteht jedoch in folgenden Punkten:

- a.) Bei der initialen Serumferritinerhöhung in den ersten Tagen einer Eisensubstitution darf man noch nicht auf den Füllungszustand der Depots schließen; nach 4-6 Wochen erhält man aber langsam ansteigende Werte, die doch den Gehalt an Speichereisen widerspiegeln.
- b.) Ohne Eisentherapie läßt ein erniedrigter Serumferritinspiegel mit großer Sicherheit auf entleerte Depots schließen.
- c.) Eine streng numerische Korrelation, etwa 1 ng/ml Serumferritin entspräche 8 mg Speichereisen (12), besteht allenfalls bei normalen oder nur leicht reduzierten Eisenspeichern. HEINRICH (50) konnte in diesem Bereich durch Vergleich von Serumferritinspiegeln mit den Ergebnissen quantitativer erschöpfender Phlebotomien einen Zusammenhang nach der Regression $\ln (y) = \ln 9,24 + 0,975 \cdot \ln (x)$ mit einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,918$ nachweisen.
- d.) Eine 14-tägige Therapiepause ist immerhin auch bei der intestinalen Radioeisenabsorption notwendig, will man einen sauberen Ausgangsbefund bezüglich des Füllungszustandes der Eisendepots bekommen.

Als Ursache für den initial steilen Serumferritinanstieg wird von den meisten Autoren die Steigerung der Ferritinbiosynthese durch Eisen diskutiert.

8.) Serumferritin bei Hämochromatose:

Die Eisenüberladung kann akut auftreten - akzidentelle Vergiftung von Kleinkindern, die die oft bunten oralen Eisenpräparate ihrer Mütter als "Bonbons" schlucken (25)-oder chronisch entstehen. Die chronische Eisenüberladung kommt vor: a.) iatrogen bei nicht indizierter Eisentherapie oder als Transfusions-siderose, b.) alimentär bei adipösen Alkoholikern und c.) als hereditäre Stoffwechselstörung, der Hämochromatose. HALLIDAY et al. (33) verdanken wir Untersuchungen bei 242 Mitgliedern aus 43 Familien mit idiopathischer Hämochromatose. Die Sicherung der Diagnose erfolgte neben Anamnese und einfachen klinischen Untersuchungen durch halbquantitative Eisenbestimmung aus dem Leberpunktat. Deren Korrelation zu verschiedenen Laboruntersuchungen zeigte die Überlegenheit der Serumferritinbestimmung: Nur 76% der Patienten mit vermehrtem Lebereisen hatten erhöhte Serumeisenwerte und immerhin 10% mit normalem Lebereisen. Die maximale Transferrinsättigung war zwar bei allen erhöht, aber auch bei 33% der Probanden mit normalem Lebereisen. Der Serumferritinspiegel war hingegen bei 98% der Patienten mit vermehrtem Lebereisen erhöht gegenüber nur 2% bei normalen Familienmitgliedern. Interessanterweise handelte es sich bei der letzteren Gruppe ausschließlich um Alkoholiker. Die Serumferritinuntersuchung stellt also bei der Hämochromatose die verlässlichste nicht-invasive Untersuchung dar, wenn die beiden sich in gewissem Maße ausschließenden Ideale einer möglichst hohen Sensitivität bei hoher Spezifität bedacht werden. Andere den Serumferritinspiegel beeinflussende Faktoren müssen natürlich ausgeschlossen werden können.

PRIETO et al. (76) untersuchten 11 Patienten mit idiopathischer Hämochromatose und 1 Patienten, der über 2 Jahre 10g Eisendextran i.m. "als Stärkungsmittel" erhalten hatte und verglichen Knochenmarkseisensfärbung, Eisengehalt der Leberzelle aus Leberbiopsien und Serumferritinspiegel. Die Autoren fanden eine gute Korrelation zwischen diesen Parametern sowohl bei den Ausgangswerten als auch eine Beziehung zur Menge des durch Aderlässe entfernten Eisens während der Therapie.

DREWS et al. fanden bei prälatenten und latenten Eisenüberladungen Serumferritinwerte von 680-1600 ng/ml, bei manifesten Hämochromatosen 3.000-10.000 ng/ml (22). Unter der Therapie mit Aderlässen beobachteten auch sie ein kontinuierliches Absinken des Ferritinspiegels in Korrelation zu den mit Hilfe des Leberzelleisengehaltes gemessenen Eisenspeichern.

9.) Serumferritin bei Lebererkrankungen:

Bei Leberkrankheiten besteht - abhängig vom Aktivitätsgrad, aber meist unabhängig von der Ätiologie - eine Erhöhung des Serumferritins, das dann nicht mehr verlässlich den Füllungszustand der Eisendepots widerspiegelt.

PRIETO et al. fanden in der bereits zitierten Arbeit (76) bei 56 Patienten mit akuter Hepatitis, alkoholtoxischem Leberschaden und Leberzirrhose unter allen untersuchten Parametern die beste Korrelation des Serumferritins zu einem empirisch gewonnenen Faktor aus dem Produkt von SGPT und Lebereisen. LIPSCHITZ, COOK und FINCH (71) kamen bei 37 Patienten mit Lebererkrankungen zu ähnlichen Resultaten.

ZUYDERHOUDT (102) untersuchte den Eisengehalt von Leberferritin und Serumferritin bei 8 Patienten mit akuter Virushepatitis. Er fand sowohl eine enge Korrelation des (niedrigen) Eisengehaltes in beiden Ferritinarten zueinander als auch zur Höhe der Serumtransaminasen. Er schließt daraus, wie viele andere Autoren auch, daß das bei Hepatitis erhöhte Serumferritin aus den geschädigten Leberzellen stammt - wie die Transaminasen.

10.) Serumferritin bei Niereninsuffizienz:

Bei 15 niereninsuffizienten und anämischen Patienten ohne Entzündungszeichen konnten LIPSCHITZ et al (71) für das Serumferritin einen geometrischen Mittelwert von 32 (5-352) ng/ml messen und einen Anstieg auf orale und z.T. parenterale Eisengabe beobachten.

11.) Serumferritin bei Tumoren:

Vielfach werden Tumoranämie und Infektanämie in einem Atemzug genannt. Demgegenüber weist GASSEL (30) darauf hin, daß die "Anämie bei Tumoren" multifaktoriell entsteht:

- a.) Begleitanämie wie bei entzündlichen Prozessen (s.u.).
- b.) Innerer Eisenmangel durch hohen Ferritin- und Transferringehalt der Tumorzelle.
- c.) Folsäuremangel.
- d.) Eisenresorptionsstörungen bei Magencarcinom.
- e.) Occulte Blutverluste.
- f.) Hämodilution.

Da diese Pathomechanismen teils eine Erhöhung, teils eine Erniedrigung des Serumferritinspiegels bedingen, findet sich eine entsprechend große Streuung bei Tumorpatienten (96). Somit kommt nur erniedrigten Werten die Feststellung eines Eisenmangels zu, die meist erhöht gefundenen Werte schließen ihn nicht aus.

12.) Serumferritin bei Leukosen und Lymphomen:

Die bei M. HODGKIN vorkommenden enormen Erhöhungen des Serumferritins wurden bereits 1956 von REISMANN und DIETRICH (zit. bei (50)) entdeckt mit einer quantitativen Immunpräzipitation, deren Nachweisgrenze bei 200 ng/ml liegt und normale Serumferritinwerte nicht erfaßt (50). Diese hohen Werte, die nur noch von Lebermetastasen und nekrotisierenden Hepatitiden erreicht werden, signalisieren beim M. HODGKIN das Ausmaß des Leberbefalls. - Den auf das 25-fache erhöhten Serumferritinkonzentrationen bei akuten und chronischen Leukämien liegt dagegen ein erhöhter Ferritingehalt und eine vermehrte Ferritinsynthese in den Leukämiezellen zugrunde (WORWOOD (98, 99)). In jedem Falle spiegeln solch hohe Ferritinwerte nicht mehr den Füllungszustand der Eisendepots wieder, sondern kommen durch echte Ferritinvermehrung zustande. Eine Klärung wird nach Verbesserung der Isolierung und Identifizierung von Isoferritin möglich sein (19, 99, 100). Dem Serumferritin kommt bei Lymphomen und Leukosen daher eine völlig andere Bedeutung zu, nämlich als Tumormarker für die Erfolgs- und Verlaufskontrolle einer Therapie (DÖRNER und DRINGS in: Serumferritin, Hsrg. J.P. KALTWASSER und E. WERNER). Möglicherweise ist diese Bedeutung nach methodischen Verbesserungen sogar größer (bei metastasierenden Carcinomen) als das CEA (50).

13.) Serumferritin bei aplastischen Anämien:

Schon ADDISON et. al. (1) beschrieben 1972 in ihrer Studie - die die erste Mitteilung über den klinischen Einsatz einer immunoradiometrischen Methode der Serumferritinbestimmung darstellt - , daß bei aplastischer Anämie vielfach höhere Konzentrationen gemessen werden als bei Gesunden. Durch die verminderte Erythropoese wird weniger Eisen, als mit der Nahrung aufgenommen wird, verbraucht. Dies reicht schon allein zur Ausbildung einer Häm siderose.

14.) Serumferritin bei Thalassämie:

Bei der Thalassämie besteht durch genetisch bedingte Fehlsteuerung der Hämoglobinsynthese eine zwar gesteigerte, aber ineffektive Erythropoese mit dem Ergebnis einer Anämie, die häufig Polytransfusionen notwendig macht. Daher führen dieselben Mechanismen wie bei der aplastischen Anämie zur Hämosiderose. Zusätzlich ist die Eisenresorption durch Fehlregulation gesteigert (HEINRICH, zit. bei (50)).

15.) Serumferritin bei hämolytischer Anämie:

Auch bei hämolytischen Anämien werden um ein vielfaches höhere Serumferritinkonzentrationen gemessen als bei Normalpersonen. Verglichen mit Eisenmangelanämien liegen die niedrigsten Werte bei hämolytischer Anämie noch so deutlich über den höchsten bei Eisenmangel gemessenen, daß eine Unterscheidung immer möglich ist (2). - Die Ursache des erhöhten Serumferritins liegt im vermehrten Anfall von Eisen durch den erhöhten Umsatz, die Erythropoese kann kompensatorisch auf das 8-fache gesteigert sein (11).

16.) Serumferritin bei künstlichem Fieber:

Diese experimentelle Hypoferrämie leitet zum Kapitel über die "Infektanämie"- also die Begleit-anämie im engeren Sinne - über. ELIN, WOLFF und FINCH erzeugten bei je 6 Freiwilligen künstliches Fieber mittels Endotoxin bzw. Ätiocolanolon (24). Innerhalb weniger Stunden kam es in vielen Fällen zu einem Abfall des Serumeisens und der Transferrinsättigung ; der Serumferritinspiegel stieg dagegen und erreichte ein Maximum nach 3-4 Tagen.

7.) Serumferritin bei Infektanämie (Begleitanämie):

FRENKEL et al. untersuchte - im Vergleich zu einer Kontrollgruppe - 103 Patienten mit einer "chronischen Infektanämie" (27). Auswahlkriterien waren eine bekannte entzündliche Grunderkrankung (die Diagnosen werden nicht genannt) und eine mittels der Radioeisclearance festgestellte gestörte Reutilisation des Hämoglobineisen. :

Eine Korrelation des Serumferritins zu den Eisenspeichern bestand bei beiden Gruppen, bei der Infektanämie allerdings auf einem "höheren Niveau". Dies führt dazu, daß man nur erniedrigte Werte als zusätzlichen Eisenmangel interpretieren kann und erst "hochnormale oder erhöhte" Werte ihn ausschließen.

Dem Verhalten des Serumferritins bei chronischen Begleitanämien gingen auch SEILER, ALFREY und WHITLEY nach (80). Sie untersuchten bei 411 sternalpunkttierten Patienten Hämoglobin, Hämatokrit, Serum~~eisen~~, Totale Eisenbindungskapazität und Serumferritin. Sie fanden 57 anämische Patienten (definiert als Erniedrigung des Hämatokrits unter 40% bei Männern und unter 36% bei Frauen mit Serum~~eisen~~werten unter 65 µg/100 ml. 17 Patienten hatten nach der Berliner-Blau-Reaktion des Sternalpunktates verminderte Eisenspeicher, die 40 anderen Patienten waren diesbezüglich normal und wurden deshalb in die Gruppe Begleitanämie ("anemia of chronic disorders") eingestuft, ohne daß in der Arbeit etwas über die zugrundeliegende Störung gesagt wird; BROWN (11) subsumiert darunter ätiologisch und pathogenetisch so verschiedene Dinge wie Carcinome, Lymphome, Kollagenosen, Leber-, Nieren- und endokrine Erkrankungen, Frakturen, Gewebsverletzungen, chronische Virusinfektionen und eitrige Erkrankungen. SEILER et al. erhielten jedenfalls in beiden

Gruppen eine annähernd gleiche Verteilung der (erniedrigten) Serum-eisenwerte, dagegen signifikante Unterschiede in der Totalen Eisenbindungskapazität und der Transferrinsättigung, allerdings nur bei den Mittelwerten, während die Bereiche sich so überschneiden, daß in bis zu einem Drittel der Fälle keine Unterschiede zwischen beiden Anämieformen bei diesen beiden Parametern vorhanden waren. Allein die Serumferritinwerte ließen eine klare Trennung zu: 1,0 - 54,5 ng/ml beim Eisenmangel, 50,3 - 2208,3 ng/ml bei der Begleit-anämie; die Mittelwerte lagen bei 7,2 bzw. 377,3 ng/ml.

WOHLENBERG et. al. (96) untersuchten 32 Patienten mit verschiedenen entzündlichen und malignen Erkrankungen. Auswahlkriterien waren eine BSG > 25 mm/1.Std. und eine Hypoferrämie < 50 µg/dl. Serumferritinwerte wurden mit der Knochenmarkseisenfärbung und der latenten Eisenbindungskapazität verglichen. Bei einem Knochenmarkseisengehalt von 3 (+) bis 4 (+) (Vgl. Kap. A I 11 a), also gut gefüllten Eisenspeichern, fanden sich keine unter 50 ng/ml erniedrigten Serumferritinwerte, sondern dem Füllungszustand der Depots entsprechende hochnormale bis erhöhte Werte. Die Autoren schließen auf eine gute Korrelation des Serumferritinspiegels zu den Eisenvorräten auch unter den Bedingungen einer Infektanämie. - Auf die Problematik der gemeinsamen Betrachtung von Infekt- und Tumoranämie wurde bereits im Abschnitt 11.) dieses Kapitels hingewiesen (30).

18.) Serumferritin bei chronischer Polyarthrit

a.) Die ersten Untersuchungen über Serumferritinspiegel bei chronischer Polyarthrit wurden 1974 von BENTLEY und WILLIAMS publiziert.

Sie fanden eine gute Korrelation zwischen Ferritin und Knochenmarkseisen. Sie beobachteten aber auch schon, daß die Serumferritinspiegel bei chronischer Polyarthrit trotz größerer Anämiehäufigkeit im Mittel höher lagen als in der Normalbevölkerung und schlossen daraus, daß entzündliche Prozesse eine "unspezifische" Erhöhung des Serumferritinspiegels

b.) CRAFT et al (18) untersuchten 1977 die Beziehung des Serumferritinspiegels zur Krankheitsaktivität bei 6 Kindern mit juveniler chronischer Arthritis (JCA). Die Beobachtungsdauer der 4 Jungen und 2 Mädchen zwischen 6 und 15 Jahren erstreckte sich über bis zu 7 Monaten, die medikamentöse Therapie erfolgte uneinheitlich mit Corticoiden, D-Penicillamin, Benorylat und Salicylaten, teils in Kombination. Neben einer klinischen Aktivitätsbeurteilung erfolgte die Bestimmung allgemein anerkannter Laborchemischer Aktivitätsparameter (BSG, Hb, Eisen) und des Serumferritins. Soweit bei dieser kleinen Fallzahl beurteilbar, korrelierte der Serumferritinspiegel mit den anderen Parametern in dem Sinne, daß bei erhöhter Krankheitsaktivität erhöhte Werte, bei (Teil-) Remissionen niedrigere Werte gemessen wurden.

c.) GRAYSON et al. (32, 1977) berichteten über 23 Patienten mit klassischer oder eindeutiger chronischer Polyarthritits und Anämie, bei denen folgende Untersuchungen durchgeführt wurden: Knochenmarkspunktat, Hämoglobin, Serumeisen, Totale Eisenbindungskapazität, Vit. B₁₂ - Spiegel, Folsäurespiegel. Die Knochenmarkspunktate wurden nach einer 4- Punkte-Skala beurteilt: 1= keine, 2= normale, 3= gesteigerte und 4= beträchtlich vermehrte Eisenspeicher. Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengestellt.

N Pat.	Knochen- mark	Serum- eisen	Serum- ferritin
5	1	28,4 µ g%	42,5 ng/ml
10	2	33,9 µ g%	97,8 ng/ml
6	3	33,3 µ g%	342 ng/ml
3	4	31,7 µ g%	680 ng/ml

Tabelle 11: Ergebnisse von 23 c.P.-Patienten mit Anämie (32).

d.) SMITH, DAVIS et a. (82) verglichen 1977 bei 35 Patienten mit Anämie und chronischer Polyarthrit die Parameter des roten Blutbildes und des Eisenstoffwechsels, das Serumferritin und die Berliner-Blau-Reaktion imSternalpunktat. Die Autoren fanden, gemessen an der Sternalmarksuntersuchung, bei 60% einen beträchtlichen Eisenmangel, der nur schwach mit den Serumferritinspiegeln, jedoch überhaupt nicht mit den übrigen Labormetern korrelierte.

Die Serumferritinwerte lagen durchweg höher als erwartet. Die Autoren werten aber den Ferritinspiegel als Fortschritt in der Diagnostik des Eisenmangels, falls man durch weitere Untersuchungen bessere Erkenntnisse über die Beziehung zur Krankheitsaktivität bei c.P. gewinnt.

e.) LINKESCH und SCHERAK legten anlässlich eines Ferritin-symposiums 1978 eine Studie an 54 Patienten mit klassischer oder eindeutiger chronischer Polyarthrit vor (70), Neben einer Knochenmarksfärbung, die nach einer Skala von 0 - 6 von zwei unabhängigen Gutachtern beurteilt wurden, erfolgten Hämatologische Standarduntersuchungen, die Transferrin- und Serumferritinbestimmung sowie der Aktivitätsindex nach LANSBURY. 6 Patienten mit Ferritinwerten unter 30 ng/ml erhielten nach Messung der intestinalen Radioeisenabsorption orales Eisen über 4 Monate. 35 Patienten hatten einen LANSBURY-Index von 120 und lagen mit ihren Serumferritinspiegeln signifikant über den 19 anderen mit geringerer Krankheitsaktivität (Mittelwert 300 gegenüber 75 ng/ml). Zwischen seropositiven und seronegativen Patienten bestand kein Unterschied. Die 6 Patienten mit niedrigen Ferritinspiegeln unter 30 ng/ml hatten eine erhöhte Radioeisenabsorption bei einer Knochenmarkseisenfärbung Grad 0-1 und stiegen durch die Eisensubstitution mit ihren Hb-Werten von durchschnittlich 10,8 auf 13,2 g% an, ebenfalls normalisierten sich die Erythrozytenzahl und der Hämatokrit, das Serum Eisen stieg nur leicht an.

Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß der Serumferritinspiegel bei zunehmender Krankheitsaktivität hoch bis erhöht ist und die Ferritinerniedrigung durch einen eventuell gleichzeitig bestehenden Eisenmangel teilweise maskieren kann (36).

f.) HARTMANN und MÜLLER (36) verglichen 1981 36 Patienten mit chronischer Polyarthrit und 45 Patienten mit tumorbedingter Hypoferrämie mit einem Vergleichskollektiv von 116 Patienten ohne Entzündungen oder Tumoren. Die c.P.-Patienten hatten häufiger niedrigere Ferritinwerte als das Vergleichskollektiv oder die Tumorpatienten, deren Ferritinwerte ziemlich gleichmäßig über den weiten Bereich von 10 bis 1.400 ng/ml streuten. Interessanterweise fand sich aber eine signifikante Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität (LANSBURY-INDEX, BSG, α 1-Globuline) bei chronischer Polyarthrit, nicht aber zu den Akute-Phase-Proteinen CRP, Haptoglobin und Coeruloplasmin. Daraus schließen die Autoren, daß der erhöhte Ferritinspiegel bei c.P. kein Akute-Phase-Protein ist, sondern mehr die Aktivität und Chronizität dieses Leidens widerspiegelt, und daß niedrige bis erniedrigte Ferritinspiegel auf einen zusätzlichen Eisenmangel schließen lassen und die Indikation zur Eisensubstitution signalisieren.

g.) ROTHWELL und DAVIS (79) untersuchten 1981 23 Patienten vor und 20 Wochen nach Beginn einer Basistherapie der c.P. mit Gold oder D-Penicillamin. Sie untersuchten verschiedene hämatologische Parameter und den Serumferritinspiegel in Abhängigkeit sowohl von der Krankheitsaktivität zu Beginn als auch von der Besserung 20 Wochen nach Einleitung der Basistherapie. Sie fanden eine deutliche Korrelation des Ferritin-

spiegels zur Krankheitsaktivität (BSG, RITCHIE's Index) und einen signifikanten Abfall des Serumferritins bei den 15 Patienten, die auf die Basistherapie ansprachen.

Bei den 8 nicht gebesserten oder verschlechterten Patienten veränderte sich das Serumferritin nicht. Eigenartigerweise lagen die Serumferritinwerte in dieser Gruppe schon zu Beginn der Studie erheblich niedriger als die der erfolgreich behandelten (Mittelwerte 109,1 gegenüber 765,8 ng/ml), wohingegen sie sich in BSG, Hb und RITCHIE's Index nicht voneinander unterschieden. Die Autoren teilen diese Befunde kommentarlos mit.

In einer zweiten Studie derselben Autoren werden je 13 Patienten mit c.P. gegenübergestellt; die erste Gruppe erhielt neben Symptomatika und Basistherapie auch Eisen, die zweite kein Eisen. Es wurden dieselben Kontrollen wie in der ersten Studie durchgeführt. In der mit Eisen behandelten Gruppe stieg der Hb-Wert im Durchschnitt von 10,9 g% auf 12,5 g% an , in der zweiten Gruppe war er nach 20 Wochen unverändert. In beiden Gruppen kam es zu keiner signifikanten Änderung des Serumferritinspiegels. Auch ergaben sich keine Differenzen zwischen Gold und D-Penicillamin. Die Autoren schließen aus den Beobachtungen, daß der Serumferritinspiegel bei chronischen Entzündungen wie der c.P. nur mit der Krankheitsaktivität korreliert, aber keine Rückschlüsse auf die Eisendepots zuläßt.

h.) HUSMANN et al. (55) untersuchten 1982 211 Patienten mit chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen und mit Arthrosen. Sie fanden, daß Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen deutlich niedrigere Serumferritinwerte hatten als

solche mit Arthrosen. Anschließend wurden alle Patienten mit einem Serumferritin von <30 ng/ml (Gruppe 1) und alle, die trotz eines Ferritins von >30 ng/ml erniedrigte Hb- oder Serum-eisenwerte hatten (Gruppe 2), drei Monate mit oralen Eisenpräparaten behandelt. Dabei fand sich weder ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 noch eine Korrelation zwischen den Ferritinwerten und dem Verhalten von Hb und Serum-eisen unter der oralen Eisentherapie. Die Autoren schließen daraus, daß der Serumferritinspiegel bei entzündlichen Erkrankungen nicht zuverlässig den Füllungszustand der Eisendepots widerspiegelt. - Zu dieser Untersuchung an einer großen Probandenzahl bleibt anzumerken, daß eine orale Eisentherapie unter ambulanten Bedingungen große Compliance-Probleme in sich birgt.

i.) HEILMANN et al. (40) publizierten 1983 die Resultate von 82 Patienten mit chronischer Polyarthrit. Es bestand eine hochsignifikante negative Korrelation zur totalen Eisenbindungskapazität, nicht zu Hämoglobin, Serum-eisen oder Transferrin. Zum Unterschied zu den vorgenannten Untersuchern geht die Autorin von einer strengen Korrelation des Serumferritins zum Füllungszustand der Eisendepots auch unter den Bedingungen einer chronischen Entzündung aus und interpretiert die insbesondere bei Männern gefundenen zum Teil sehr hohen Ferritinwerte (bis 760 ng/ml) als Eisenüberladung des Reticuloendothelialen Systems.

Die Beurteilung der klinischen Bedeutung des Serumferritinspiegels ist also einhellig positiv, wenn es sich um erniedrigte Werte bei Eisenmangel (Anämie oder Blutspender) sowie um erhöhte Werte bei Eisenüberladung (iatrogen, Hämo-chromatose), bei Tumoren (insbesondere Leukämien) und bei nicht-eisenmangelbedingten Anämien (aplastische und hämolytische Anämien, Thalassämien) handelt.

Widersprüchliche Befunde und Interpretationen werden in Studien über den Serumferritinspiegel bei chronischen Entzündungen, insbesondere der chronischen Polyarthrit, mitgeteilt.

Schließlich fehlt es auch nicht an Publikationen, die den Wert des Serumferritinspiegels zur Einschätzung der Eisenspeicher überhaupt in Frage stellen, ganz besonders auch bei der Begleitanämie.

Deshalb soll im nächsten Kapitel berichtet werden, was wir heute über die Pathogenese der sog. Infektanämie wissen.

V.: BEGLEITANÄMIE BEI CHRONISCHER POLYARTHRITIS

1.) Die chronische Polyarthrit (c.P.)

(Übersichten bei 10, 20, 35, 73)

Diese Erkrankung, im angelsächsischen Schrifttum als Rheumatoide Arthritis (RA) bezeichnet, ist pathologisch-anatomisch charakterisiert als Polysynovialitis vorwiegend der kleinen und mittleren, fakultativ aber aller mit einer Synovialis ausgekleideten Gelenke und Sehnenscheiden mit daraus resultierenden Arrosionen des Gelenkknorpels und gelenknahen Knochens einerseits sowie der Sehnen und Bänder andererseits.

Histopathologisch handelt es sich um eine exsudative, über die Invasion der Synovialis mit polymorphkernigen Granulozyten und Monozyten zu einem ausgesprochenen infiltrativen Granulationsgewebe ("Pannus") führende Entzündung. Auch finden sich nicht häufig, aber dann zumindest die Diagnose sichernde subkutane Rheumaknoten über der Streckseite von Gelenken mit dem typischen histologischen Befund einer zentralen Nekrose, umgeben von einem palisadenförmigen Histiozytenwall, der wiederum durch Granulationsgewebe von der Umgebung abgegrenzt wird.

Biochemisch lassen sich für die entzündliche Reaktion verantwortliche Entzündungsmediatoren (Prostaglandine, Thromboxane) und für die Invasion und Zerstörung des Gelenkknorpels zumindestens teilverantwortliche Lyso-somale Enzyme nachweisen.

Der Verlauf der Krankheit ist in einem Wechsel von Schüben und Teilremissionen chronisch progredient und führt unbehandelt nicht selten über zunehmende, von Schmerz und Steifigkeit begleitete Gelenkzerstörungen zur Immobilität des betroffenen Patienten. Ein Befall anderer Organe (lymphoreticuläre Gewebe, Leber, Herz , Lunge, Niere, Muskeln, Gefäße u.a.) ist möglich, in ausgeprägten Fällen kann die Abgrenzung gegen den Systemischen Lupus Erythematoses oder eine andere Kollegenose schwierig sein.

Der Systemcharakter der c.P. wird unterstrichen durch humorale Entzündungszeichen in Form einer BSG-Beschleunigung, einer Dysproteinämie mit erhöhten Akute-Phase-Proteinen und einer Begleitanämie.

Serologische Phänomene, wie der Rheumafaktor, IgG-Vermehrung oder IgA-Vermindeung, antinukleäre Faktoren oder Kollagenantikörper, weisen auf die Beteiligung immunologischer Vorgänge hin (90).

Die Domäne der Radiologie ist die Beurteilung der Gelenke an Händen und Vorfüßen; hier lassen sich entzündliche Vorgänge viel besser von ihrem Wesen nach degenerativen Veränderungen bei Polyarthrose abgrenzen als bei großen Gelenken. Die röntgenologischen Veränderungen spiegeln dabei den makropathologischen Prozeß wider: Gelenkspaltverschmälerung als Folge der Knorpelarrosionen, Zysten und Usuren durch Invasion in den Knochen, zunehmende Fehlstellungen bei Schädigung der Bänder und Sehnen und schließlich reparative, an eine Arthrose erinnernde Befunde, die man als Heilungsversuch des Organismus deuten kann.

Die Therapie der chronischen Polyarthrititis ist ihrem Systemcharakter, ihrer Chronizität und der ihr innewohnenden Bedrohung durch Siechtum und Invalidität entsprechend breitgefächert; sie umfaßt medikamentöse, balneophysikalische, operative und sozialmedizinische Maßnahmen. Die im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit allein interessierende medikamentöse Behandlung gliedert sich in die Basistherapie (englisch: remissionsinduzierende Therapie: "disease-remittive agents") und die antirheumatische Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (sog. Antirheumatika). Beide Konzepte schließen sich nicht aus, sondern laufen parallel, die Basistherapie in jedem Fall, solange noch Krankheitsaktivität herrscht, die Gabe von Antirheumatika, wenn Schmerz und Steifigkeit dies erfordern.

Die Basistherapie wird durchgeführt mit Antimalarika, Gold, D-Penicillamin und Immunsuppressiva; weitere, insbesondere immunmodulierende Substanzen sind in der Erprobung. Die Basistherapeutika sind charakterisiert durch einen langsamen Wirkungseintritt im Verlaufe von 2-4 Monaten, die Potenz zur Einleitung einer (Teil-) Remission nach diesem Zeitraum in bis zu 70% der Fälle und ein Anhalten ihrer Wirkung über den Zeitpunkt des Absetzens hinaus, auch wenn die Substanz dann nicht mehr im Körper nachgewiesen werden kann. Bezüglich des Wirkungsmechanismus wird ein Eingreifen in die immunopathogenetischen Mechanismen und die Hemmung lysosomaler Enzyme diskutiert.

Die symptomatisch-antirheumatische Therapie umfaßt etwa dreißig nichtsteroidale Antiphlogistika, die sich chemisch von der Salicylsäure, dem Pyrazolon, der Essig- und Propionsäure herleiten. Ihre Wirkung auf Entzündungsmediatoren in Form einer Prostaglandin-E-Synthetase-Hemmung ist erwiesen, ein zusätzlicher Angriffspunkt auf zelluläre Vorgänge bei der Entzündung wird zur Zeit erforscht. Ihr wesentlicher Unterschied zu den Basistherapeutika liegt darin,

daß sie keine Remission einleiten oder aufrechterhalten können, sondern nur die Symptome Schmerz und Steifigkeit, in hoher Dosierung auch Schwellung beseitigen oder lindern. Ihr Wirkungseintritt ist dafür prompt innerhalb einiger Stunden oder Tage da, läßt aber nach Absetzen ebenso rasch wieder nach. Über die Pathogenese der chronischen Polyarthrititis ist einiges, über die Ätiologie sehr wenig bekannt. Das kürzlich bei familiär gehäufte c.P. nachgewiesene Histokompatibilitätsantigen HLA-Drw 4 unterstützt die schon lange angenommene genetische Prädisposition, die Manifestationsfaktoren liegen noch im Dunkeln. Alle bisher aufgezeigten Kriterien einschließlich des Ansprechens auf eine Basistherapie sind bei e i n e r c.P. nicht in gleicher Art und nicht in gleichem Ausmaß vorhanden. Nach klinischen, radiologischen und labormedizinischen Gesichtspunkten (Manifestationsalter, Gelenkbefallmuster, IgG-Vermehrung oder IgA-Verminderung, Rheumafaktornachweis, antinukleäre Faktoren, Ausmaß der Destruktionen) lassen sich verschiedene Typen abgrenzen. Nimmt man allein das Kriterium des in etwa 60-80% nachweisbaren Rheumafaktors, so gliedert sich die "seronegative c.P." in zwei Gruppen: (1) eine solche die sich in nichtsaußer dem fehlenden Rheumafaktor von der seropositiven c.P. unterscheidet, und (2) eine in Befallsmuster und Verlauf atypische c.P.

Ähnliches läßt sich über das Kriterium der Erbllichkeit sagen; Patienten ohne jeden anamnestischen Hinweis in der auf- und absteigenden Ahnenreihe stehen ausgesprochenen c.P.-Familien gegenüber.

Es ist also mehr als wahrscheinlich, daß man unter dem Begriff der "chronischen Polyarthrititis" heute noch einige verschiedene nosologische Entitäten subsumiert, weil derzeit beweisende Trennkriterien fehlen.

2.) Klinische und laborchemische Charakteristika der Begleitanämie (Übersicht bei (13)):

Der Ausdruck "Infektanämie" ist auf die c.P. bezogen nicht sehr sinnvoll, da die c.P. kein "Infekt" ist. Allenfalls kann man damit zum Ausdruck bringen, daß der Hypoferrämie bei Infekten (Vgl. 24) und der bei c.P. ein vergleichbarer Pathomechanismus zugrundeliegt. Der Ausdruck Begleitanämie (engl. "anemia of chronic disorders") ist zwar allgemeiner gehalten, nimmt aber dafür weniger vorweg (11).

Die Begleitanämie ist gewöhnlich normozytär-hypochrom, korreliert mit der BSG-Beschleunigung und der Krankheitsaktivität, erreicht aber selten Werte unter 10 g%, geht mit niedrigen Werten für Serumeisen, totale Eisenbindungskapazität und Transferrin (53) einher und ist in der Regel nicht progredient.

Ferrokinetisch findet man eine normale oder leicht verminderte (!) Radioeisenabsorption (Schleimhautirritation des Magens durch Medikamente ? (11)), eine von normalerweise 120 auf 80-90 Tage leicht herabgesetzte Erythrozytenüberlebensdauer und eine leicht verminderte Plasmaeisenumsatzrate.

Der Knochenmarksausstrich verhält sich in der Berliner-Blau-Reaktion meist wie der eines Gesunden, was für nicht (nennenswert) entleerte Eisenspeicher spricht.

3.) Pathogenese der Begleitanämie:

Vom pathogenetischen Standpunkt aus kann man die Begleitanämie durch folgende vier Punkte charakterisieren

- (1) Mäßige Verkürzung der Erythrozytenüberlebenszeit
- (2) Milde Knochenmarksinsuffizienz
- (3) Ungeklärtes Ungleichgewicht der Eisenreutilisierung aus dem RES.
- (4) Eisenanreicherung in der entzündeten Synovialmembran

a.) Verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit

Die mit ^{51}Cr markierten Erythrozyten haben eine Halbwertszeit von 20-25 Tagen statt normalerweise 30 ± 3 Tage; dies läßt auf eine von durchschnittlich 120 auf 80 Tage verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten schließen. Nach Überkreuzungsversuchen scheint dafür ein plasmatischer, auf jeden Fall extraerythrozytärer Faktor verantwortlich zu sein: Transfundiert man nämlich Erythrozytenkonzentrate eines Spenders mit Begleitanämie einem Gesunden, so ist die Überlebenszeit normal, umgekehrt haben die Erythrozyten eines gesunden Spenders in einem Patienten mit Begleitanämie dieselbe verkürzte Lebensdauer wie dessen eigene roten Blutkörperchen (27).

b.) Relative Knochenmarksinsuffizienz

Ein gesundes Knochenmark kann, z.B. nach Blutverlusten, die Erythropoese auf das 6-8-fache steigern, ein Patient müßte also die verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit leicht kompensieren und die Entwicklung einer Anämie verhindern können. Durch ferrokinetische Untersuchungen weiß man jedoch, daß bei Patienten mit Begleitanämie die Erythropoese gar nicht oder maximal auf das Doppelte erhöht ist; es besteht also eine r e l a t i v e Knochenmarksinsuffizienz. Durch das Mißverhältnis zwischen dem "frühen Hinscheiden" der Erythrozyten und der nicht ausreichenden Neubildung pendelt sich das periphere Blutbild auf dem Niveau einer mäßigen Anämie ein (11).

Erythropoetin, ein in der Niere gebildetes Gewebshormon stimuliert die Differenzierung von Knochenmarksstammzellen zu Erythroblasten und beschleunigt die Reifung zu Erythrozyten. Eine Blutungsanämie steigert die Erythropoetinausschüttung, meßbar an erhöhten Plasmaerythropoetinspiegeln. Es wäre also denkbar, daß eine Begleit-anämie durch Erythropoetinmangel oder durch mangelndes Ansprechen der Knochenmarks auf Erythropoetin

entsteht. Diesbezügliche Untersuchungen (WARD et al., zit. bei (41)) haben ergeben, daß bei den meisten Begleitanämien der Erythropoetinspiegel erniedrigt ist und das Knochenmark hingegen auf Injektionen von Erythropoetin oder auf Reiz durch künstliche Hypoxie mit einer Steigerung der Erythropoese antwortet. Warum der Erythropoetinspiegel bei chronischen Begleitanämien erniedrigt ist, weiß man derzeit noch nicht.

c.) Gestörte Eisenreutilisation

Bei der Begleitanämie wird Eisen in vermindertem Maße aus dem RES zur Blutneubildung freigegeben. Der Erythrozyt, der ja nicht mehr kernhaltig ist, hat einen Basisenergiestoffwechsel für etwa 120 Tage mitbekommen; progredient kommt es durch Hexokinasmangel zu einer Verminderung des Kohlenhydratstoffwechsels, der unter anderem die energieverbrauchenden aktiven Ionentransportmechanismen an der Erythrozytenmembran aufrechterhält. Sinkt demzufolge der ATP-Gehalt des Erythrozyten auf einen kritischen Wert unter 20%, erlöschen die das Membranpotential stabilisierenden Transportvorgänge, das intrazelluläre Kalium wird frei und extrazelluläres Natrium und mit ihm Wasser strömen ein. Dadurch wird der Erythrozyt kugelig und in der Milz und anderen Teilen des RES abgefangen (62) Das Hämoglobin wird gespalten und Eisen freigesetzt; dieses gelangt, an Transferrin gebunden, zum Knochenmark, wo es in Erythrozytenvorstufen im Rahmen der Hämoglobinsynthese wieder verwendet, reutilisiert wird. Man ist diesem biologischen Kreislauf nachgegangen, indem man ⁵⁹Fe-markierte und hitzegeschädigte Erythrozyten injizierte; durch die bereits erläuterten ferrokinetischen Untersuchungen konnte man feststellen, daß die sich aus Plasmaeisenumsatzrate und medullärer Einbaurate ergebende Reutilisationsrate normalerweise 55-70% beträgt, aber schon wenige Stunden nach einer Infektion, künstlichem Fieber o.ä. auf unter 40% absinkt. Da Eisen die Ferritin-

synthese induziert, kommt es so zu vermehrter Herstellung dieses Proteins im RES und möglicherweise zur Freisetzung ins Plasma, wo es als erhöhter Serumferritinspiegel gemessen wird. Das verminderte Knochenmarkseisen führt zur Hypochromie, in ausgeprägteren Fällen zur hypochromen Anämie, die erniedrigte Reutilisierungsrate erklärt den niedrigen Eisenspiegel im Serum.

Dies kann jedoch nicht alles sein, denn sonst müßte man ja annehmen, daß orales Eisen die Anämie wieder ausgleichen könnte, was es jedoch bekanntermaßen bei der chronischen Polyarthrits nicht tut. Vielmehr wird auch oral verabreichtes Eisen sofort im RES abgelagert.

Es gab Hinweise, daß Apoferritin aus Transferrin entstehen könne und umgekehrt.

Bei einem Eisenmangel würde demnach Eisen als Induktor der Apoferritinsynthese fehlen, Apoferritin würde vermehrt zu Transferrin umgebaut (abgebaut).

Bei chronischen Entzündungen dagegen mit verminderter Eisenreutilisierung und vermehrter Speicherung im RES würde Transferrin verstärkt zu Apoferritin synthetisiert. Dies könnte das reziproke Verhalten beider eisenhaltigen Proteine erklären: Erhöhter Ferritin- und erniedrigter Transferrinspiegel im Serum bei Entzündung, niedrige Ferritin- und hohe Transferrinkonzentrationen bei Eisenmangel.

Neuere Untersuchungen (Ausführliche Diskussion bei 100) machen dies jedoch unwahrscheinlich. Danach wird Ferritin als intrazellulär retiniertes Protein an freien Ribosomen aus einfachen Aminosäuren und Peptiden synthetisiert und nicht mehr gebrauchtes enzymatisch gespalten. Immerhin könnten aber Biosynthese und Abbau von Transferrin und Ferritin durch einen übergeordneten Reglermechanismus in dem erwähnten reziproken Verhältnis zueinander stehen.

d.) Vermehrte Eisenspeicherung in der entzündeten Synovialis
 SIEGMETH und EBERL (81) sowie E. HELLMANN et al.
 (38, 40) wiesen auf Untersuchungen von MUIRDEN
 und SENATOR (1968) hin, die einen sehr hohen Eisen-
 gehalt der entzündeten Synovialmembran bei Patien-
 ten mit chronischer Polyarthrits fanden. Für Patien-
 ten mit Beteiligung mehrerer Gelenke und aktiver Er-
 krankung wurden Speicherwerte von 800 mg im syno-
 vialen Gewebe errechnet (40). BROWN betrachtet
 dies jedoch nicht als Hauptursache der Anämie bei
 chronischer Polyarthrits, sondern sieht darin nur
 einen die eigentlichen Pathomechanismen der Begleit-
 anämie. - verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit,
 relative Knochenmarksinsuffizienz, gestörte Eisen-
 reutilisation - komplizierenden Faktor (11).
 Auch sind die Ansichten über die Ursache dieser
 Eisenanreicherung in der entzündeten Synovialis
 geteilt: Einerseits sieht man sie als Folge von
 Blutaustritten bei Synovialitis (11), anderer-
 seits wird ihr ein biologisch sinnvoller Effekt
 durch Verminderung der Freisetzung lysosomaler
 Enzyme beigemessen (40).

Welche Rückschlüsse aus der gleichzeitigen
 Bestimmung von Serumtransferrin und Serumferritin
 unter Berücksichtigung hämatologischer Parameter
 bei Patienten mit chronischer Polyarthrits unter-
 schiedlicher Aktivität, mit und ohne Begleitanämie
 für den Eisenstoffwechsel, insbesondere den Zustand
 der Eisenspeicher, gezogen werden können, soll nun
 durch die eigenen Untersuchungen an 120 c.P.-Patienten
 gezeigt werden.

B. M E T H O D I K

I.: UNTERSUCHUNGSBESCHREIBUNG

Bei 100 stationären Patienten unserer Klinik - 120 mit gesicherter chronischer Polyarthritits jeglichen Stadiums und Aktivitätsgrades, als Kontrollgruppe 60 Patienten mit weichteilrheumatischen Beschwerden und mäßigen degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates - wurden aus dem Kapillarblut der Hämoglobingehalt (Hb), die Erythrozytenzahl (Ery), der sich daraus ergebende Färbekoeffizient (Hb_E) und der relative Reticulozytenanteil (Reti) bestimmt. Die Normalwerte nach BEGEMANN (5) zeigt Tabelle 12.

Hämoglobin	
Männer	14,0 - 18,0 g/dl
Frauen	12,0 - 16,0 g/dl
Erythrozyten	4,1 - 6,0 Mill/mm ³
Hb _E = MCH	28 - 32 µg
Thrombozyten	150.000 - 300.000 / mm ³
Reticulozyten	5 - 15 ‰

Tabelle 12: Normwerte im Kapillarblut (nach 5)

Aus dem Serum (bzw. Zitratblut) erfolgten die Messungen, die als humorale Aktivitätsparameter für die c.P. unumstritten sind: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), Gesamteiweiß (Ges. EW) und Elektrophoresis (relative Verteilung der Albumine sowie der Alpha 1-, Alpha 2-, Beta- und Gammaglobuline), die quantitativen Immunglobuline (IgA, IgG, IgM) und das Serum Eisen (Fe). Der Normbereich wird nach den jeweiligen Firmenangaben angesetzt (Tab. 13).

Gesamteiweiß	6,5 - 8,5 g/dl
Albumine	57 - 68 %
Alpha-1-Globuline	3 - 6 %
Alpha-2-Globuline	5 - 9 %
Beta-Globuline	9 - 13 %
Gamma-Globuline	11 - 19 %
IgA	90 - 450 mg/dl
IgG	800 - 1.800 mg/dl
IgM (Männer)	60 - 250 mg/dl
(Frauen)	70 - 280 mg/dl
Eisen (Männer)	60 - 180 µg/dl
(Frauen)	40 - 150 µg/dl
Transferrin	200 - 400 mg/dl
Gamma-GT	- 30 mU/ml
Alkal. Phosphatase	40 - 190 mU/ml

Tabelle 13: Normalwerte im Serum.

Im Zentrum der vorliegenden Arbeit steht das ebenfalls aus dem Serum bestimmte Ferritin, Da hier die Normbereiche in den Literaturangaben erheblich schwanken (vgl. auch die Diskussion im folgenden Abschnitt 2.), dient hier das mit der gleichen Methode (Gamma Dab^R Ferritin-RIA von Travenol) untersuchte Kollektiv von G.SPITZ-SCHERHOLZ (83, Serumferritin bei 498 Normalpersonen unter besondere Berücksichtigung der Altersabhängigkeit) als weitere Vergleichsgruppe(vgl. Tab. 9).

Weitere Laborparameter - wichtig teils für die Diagnose, teils für die Therapie - werden bei c.P.-Patienten ohnehin routinemäßig bestimmt (Leukozyten, Differentialblutbild, Thrombozyten, Urinstatus, Leberwerte, harnpflichtige Substanzen, Rheumafaktoren, anti-nukleäre Faktoren u.a.) und werden in der Diskussion der Ergebnisse bedarfsweise herangezogen.

Natürlich wurden die Patienten in erster Linie auch gründlich klinisch untersucht und so wichtige anamnestische Angaben wie Morgensteife und Medikamentenverbrauch, der körperliche Befund insbesondere der Gelenke und der Röntgenbefund festgehalten.

Da von allen Untersuchern eine starke Geschlechtsabhängigkeit des Serumferritins angegeben wurde (Männer weisen im Mittel eine 2-3 mal höhere Konzentration auf), wurden etwa gleich viele Männer und Frauen in die Studie aufgenommen. Die c.P. ist bei der Frau nämlich dreimal häufiger als beim Mann, bei einer Gesamtzahl von 120 Probanden wäre also bei Berücksichtigung nach dem Aufnahmedatum in unserer Klinik eine Verteilung von nur 30 Männern zu 90 Frauen zu erwarten, was statistisch nicht sehr sinnvoll erscheint.

Nicht in die Studie aufgenommen werden Patienten mit einer oralen oder parenteralen Eisentherapie (inklusive Bluttransfusion) in den letzten zwei Monaten.

Am Ende der Untersuchung stellte sich heraus, daß der Medianwert für die BSG in der c.P.-Gruppe bei beiden Geschlechtern übereinstimmend 30 bzw. 31 mm/1.Std. betrug. Daher lag es nahe, die c.P.-Patienten in gleich starke Gruppen mit weniger aktiver Entzündung ($BSG \leq 30$ mm/1.Std.) und mit stärkerer Entzündungsaktivität ($BSG \geq 30$ mm/1.Std.) zu unterteilen.

Der Problematik einer solchen vereinfachten und schematischen Unterteilung waren wir uns wohl bewußt, versuchen doch die in der Literatur am häufigsten benutzten Aktivitätsindizes nach VOIT und GAMP, STEINDRÖCKER, LANSBURY (66, 67, 68) und RITCHIE (78) die Ausdehnung des Gelenkbefalls, den Funktionsverlust, die Prozeßaktivität und die humorale Entzündungsaktivität zu einem Gesamtstadium bzw. Krankheitsindex zu vereinigen. Im Sinne der vorliegenden Studie (vgl. auch die eingehendere Besprechung unter dem Abschnitt "DISKUSSION") interessiert jedoch ausschließlich die Entzündungsaktivität, und die wird global sehr gut durch den Grad der BSG-Beschleunigung wiedergespiegelt.

Damit ergibt sich folgende Einteilung in Untergruppen

Aktivitätsgrad	Frauen	Männer	
0	30 (A)	30 (D)	= Vergleichskollektiv
1	30 (B)	30 (E)	BSG $\leq$ 30 mm/ 1. Std.
2	30 (C)	30 (F)	BSG > 30 mm/ 1. Std.

Tabelle 14: A-F ist die Benennung der einzelnen Untergruppen

11.: SERUMFERRITINBESTIMMUNG

1.) Grundlagen radioimmunologischer Methoden:

Ferritin kommt im Serum nur in Spuren vor, die Konzentrationen bewegen sich im Nanogrammbereich, liegen also 3-4 Zehnerpotenzen niedriger als das Serumkalium und immer noch 1-2 Zehnerpotenzen unterhalb des Serumeisens.

Der laborchemische Nachweis so kleiner Mengen ist mit Hilfe des Radioimmunassays und Enzymimmunoassays möglich geworden. Für die Serumferritinbestimmung stehen vier verschiedene Verfahren zur Verfügung (ausführliche Übersicht bei (92)). Unbedingte Voraussetzung aller Methoden ist die Antigenität der zu untersuchenden Substanz (hier: des Ferritins), da spezifische Antikörper gegen Ferritin benötigt werden, die radioaktiv markiert sind. Zur Messung ist ein radiometrischer Meßplatz mit Rechner erforderlich.

a.) Festphasen - Immunoradiometrischer Assay.

= IRMA (ADDISON 1972 (1):

Der markierte Antikörper wird im Überschuß zum zu untersuchenden Serum gegeben. Ein Teil des Antikörpers verbindet sich mit dem darin enthaltenen Antigen - dem Ferritin.

Der Überschuß an markiertem Antikörper wird durch das ebenfalls als Antigen wirkende Immunadsorbens (= an Diazozellulose gekoppeltes Pferdeferritin) gebunden.

Im Reagenzglas finden sich jetzt zwei Antigen-Antikörper-Komplexe: (1) Antikörper-Patientenferritin und (2) Antikörper-Immunadsorbens.

Die quantitative Analyse setzt die Trennung der beiden Komplexe voraus, die erfolgt in der Ultrazentrifuge. Der Überstand aus Antikörper-Immunadsorbens-Komplex wird separiert und seine Radioaktivität gemessen. Da in den Testansatz zwei bekannte Größen, nämlich standardisierte Mengen an Antigen und an markiertem Antikörper, eingehen, steht die Differenz der Ausgangsradioaktivität und der gemessenen Restaktivität in direktem Verhältnis zum verbrauchten Antikörper und damit zum im Serum enthaltenen Antigen, dem Ferritin.

b.) Doppelantikörper - Radiometrischer Assay.

= 2-site-IRMA (MILES, 1974, zit. bei (92)):

Der spezifische Antikörper ist in nichtmarkierter Form an der Innenwand von Polystyren-Röhrchen gebunden. Inkubation mit dem Patientenserum, anschließendes Waschen. Danach erneute Inkubation mit jetzt radioaktiv markiertem Antikörper. Nach erneutem Waschen wird die Radioaktivität der Röhrchen gemessen.

c.) Radioimmunoassay

= RIA (HARCUS 1975, HALLIDAY 1975, WIDE 1977 (93) LUXTON 1977 (72))

Voraussetzung für den Ferritin-RIA war die inzwischen möglich gewordene Reindarstellbarkeit von Ferritin in kristalliner Form aus menschlicher Leber. Im Gegensatz zum IRMA ist hier nicht der Antikörper, sondern das Testantigen radioaktiv mit ^{125}J markiert ("tracer"). In Analogie zum IRMA entstehen aber auch wieder zwei Antigen-Antikörper-Komplexe, die Trennung erfolgt, nachdem man mit Hilfe eines präzipitierenden Antiserums für eine bessere Auftrennbarkeit gesorgt hat, ebenfalls durch Zentrifugation. Der hier beschriebene RIA liegt der in der vorliegenden Untersuchung benutzten Methode zugrunde und wird deshalb im Kapitel 2 d (Testdurchführung) abgehandelt.

d.) Enzymimmunoassay

= EIA (ZUYDERHOUT 1978 (101)):

Es besteht sehr viel Ähnlichkeit zum 2-site-IRMA von MILES: Mit unmarkiertem Antikörper innenbeschichtete Polystyrenröhrchen, Inkubation mit Patientenserum, Waschen, Hinzufügung des "markierten" Antikörpers, der im Unterschied zum IRMA nicht radioaktiv, sondern mit einem Enzym (alkalische Phosphatase oder Meerrettich-Peroxydase) gekennzeichnet wurde. Entsprechend wird in der abschließenden Meßphase natürlich keine Radioaktivität, sondern ein Farbumschlag wie bei allen enzymatischen Bestimmungen gemessen.

Das Grundprinzip aller vier Verfahren besteht darin, daß man über eine Bindungsphase, Trennungsphase und Meßphase die zunächst unbekannte Größe (die Konzentration der nachzuweisenden Substanz im Patientenserum) quantifiziert. Es ist offensichtlich, daß der Schluß von der gemessenen Radioaktivität resp. Enzymaktivität auf den eigentlichen Meßwert mehrere Rechenschritte umfaßt, ein entsprechender Rechner ist daher unbedingte Voraussetzung.

2.) Problematik der Serumferritinbestimmung

ADDISON (1) führte 1972 als erster die quantitative immunoradiometrische Messung des Serumferritins ein, etliche andere Untersucher folgten mit abgewandelten und teils verbesserten Methoden(siehe bei (92), Seite 35, Tab.1), mittlerweile sind auch kommerziell Assays erhältlich.

Durch Ferritinmessungen in zahlreichen Serumproben wurden nun Probleme bekannt. Bereits 1974 teilte MILES den sog. "high-dose hook-Effekt" mit. (ausführliche Erklärung und Diskussion bei (60) und (92)). Die Serumferritinkonzentration kann

sich nämlich in dem weiten Bereich zwischen 1 und 100.000 ng/ml bewegen, Bei hohen Ferritinkonzentrationen kommt es wieder zu einer Abnahme der Zählraten (Abbildung 5), so daß eine Zählrate zwei verschiedenen Ferritinkonzentrationen entsprechen kann; die Abbildung beruht auf von WERNER u. KALTWASSER mitgeteilten Messungen (92). So könnte dieselbe Zählrate einem Ferritinwert von 320 ng/ml (obere Norm) oder 46.000 ng/ml (exzessiv erhöht) entsprechen (60, 92).

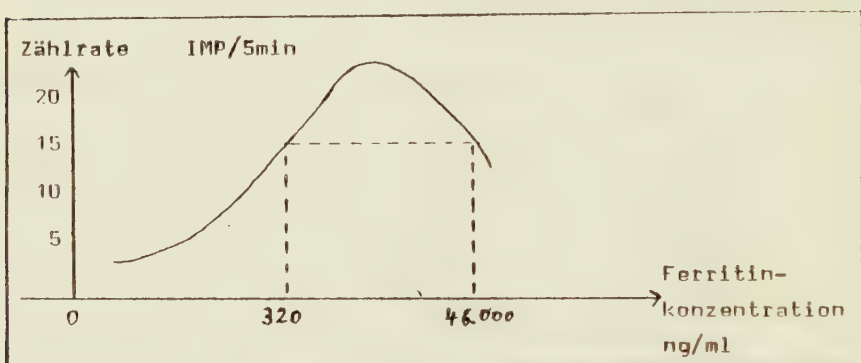


Abbildung 5: Messung der Ferritinkonzentration aus der Zählrate: Bedeutung des High-dose hook-Effektes (nach 92)

Läßt sich der High-dose hook-Effekt noch durch Mehrfachmessung in stufenweise verdünnten Serumproben mit einer zunächst unbekannten Ferritinkonzentration umgehen und ein korrekter Wert ermitteln, so stellt uns die allen Nachweismethoden zugrundeliegende Antigenität des Ferritins vor größere Probleme.

Einerseits gibt es noch kein international einheitliches Standardferritin zur Herstellung von Anti-Ferritin; entsprechende Bestrebungen sind erst im Gang (92) und werden möglicherweise erst nach Aufschlüsselung der Aminosäuren-Sequenz des Apoferritin erfolgreich sein (CRICHTON, zit. bei (100)).

Dies erklärt zwar die von Autor zu Autor sehr unterschiedlichen Meßergebnisse, spielt aber bei Vergleichen verschiedener Kollektive mit d e r s e l b e n Methode keine Rolle, solange 1.) der Hig-dose hook-Effekt beachtet wird und 2.) eine gute Reproduzierbarkeit i n n e r h a l b der Methode gewährleistet ist. Dies ist bei den verschiedenen kommerziell erhältlichen Kits zur radioimmunologischen Serumferritinbestimmung der Fall (92).

3.) Problematic der Normwertfestlegung für Serumferritin

a.) Geschlechtsdifferenz

Von allen zitierten Autoren werden hochsignifikante Unterschiede der Serumferritinkonzentration zwischen den Geschlechtern gefunden; durchweg waren die Mittelwerte bei Männern 2-2,5 mal so hoch wie bei Frauen (1, 3, 16, 37, 50, 56, 57, 71, 75). Ungeklärt ist noch, ob es sich dabei um einen geschlechtsspezifischen Unterschied handelt oder ob die Eisenspeicher bei Frauen im Durchschnitt so viel weniger gefüllt sind. Für die zweite Erklärung könnten die Ergebnisse von G.SPITZ - SCHERHOLZ (83) sprechen, die bei Frauen nach der Menopause eine starke Annäherung an die Werte gleichaltriger Männer fand. Auch die Untersuchung von BIRGEÅRD et al. (9) weist in diese Richtung: Die Autoren fanden bei jungen gesunden männlichen Blutspendern ein Absinken der Ferritin-Mittelwerte von 135 ng/ml vor der ersten Spende auf Werte zwischen 55 und 70 ng/ml nach der 6.Spende; auch die Hb-Werte verringerten sich von im Mittel 14,5 g/dl auf 13,7 g/dl.. Damit erreichen männliche Blutspender Hämoglobin- und Ferritinkonzentrationen wie bei nicht-blutspendenden, aber menstruierenden Frauen.

b.) Unterer Grenzwert

Ein weiteres Problem besteht in der Frage, ab welchem Grad der Entleerung der Eisenspeicher man von "Eisenmangel" sprechen kann. Sicher nicht erst beim Hämoglobinabfall, betont doch BEGEMANN (5), daß schon beim latenten,

sogar beim prälatenten Eisemangel klinische Symptome bestehen: rasche Ermüdbarkeit, Konzentrationsschwäche, Kopfschmerzen, Zyklusstörungen. Eine vorläufige Klärung brachte der Vergleich von Serumferritinbestimmungen mit Blutbildveränderungen nach quantitativen erschöpfenden Phlebotomien. Danach kann man von Eisenmangel sprechen, wenn die zunehmende Entleerung der Depots zu einem Absinken des Serum Eisens und in absehbarer Zeit auch des Hämoglobins führt. Dies ist unterhalb von 230 mg Gesamtkörperreserveeisen der Fall, entsprechend einem Serumferritin von 27 ng/ml (50).

Wir haben daher bei unseren Untersuchungen einen für beide Geschlechter einheitlichen Normalbereich von

30 - 300 ng/ml

angenommen, weil die bei Frauen erheblich niedriger liegenden Ferritinkonzentrationen tatsächlich einem geringeren Füllungszustand der Eisendepots entsprechen.

4.) Testdurchführung mit dem Gamma Dab^R-RIA Ferritin:

Bei der vorliegenden Arbeit wurde ausschließlich der Gamma Dab^R - Radioimmunoassay-Kit für Ferritin der Firma Travenol - Clinical Assay verwendet (87).

Benötigt werden folgende Reagentien:

Radioaktiv markiertes Ferritin (¹²⁵J-Ferritin, "tracer"):
¹²⁵J-markiertes kristallines Ferritin aus menschlicher Leber.

Antiferritin vom Kaninchen:

Gegen kristallines menschliches Leberferritin gerichtete Antikörper.

Präzipitierendes Antiserum:

Serum von Schafen, die gegen Kaninchenserum sensibilisiert wurden. Es enthält präzipitierende Antikörper, die sich mit Kaninchenserum verbinden und zur Ausfällung führen.

Kontrollseren:

Menschliche Seren mit einem definierten Ferritingehalt von 10 bzw. 100ng/ml.

Phosphatpuffer:

In ihm sind alle Reagentien gelöst und gegen ihn wird der Leerwert gemessen ("Ferritin blank").

Die Ausführung der Ferritinbestimmung erfolgt in verschiedenen Schritten:

Bindungsphase: Patientenserum (mit unbekanntem Ferritinhalt) und radioaktiv markiertes Ferritin (definierte Menge) werden zusammen mit dem Antiferritinserum vom Kaninchen 3 Std. bei 37°C inkubiert. Das System ist so eingestellt, daß auch bei niedrigen Serumferritinwerten Antigen-(Ferritin) Überschuß besteht, so daß nach erfolgter Antigen-Antikörper-Reaktion in jedem Falle noch ungebundenes Ferritin (teils vom Patienten, teils vom "tracer") übrigbleibt. Dadurch ist gewährleistet, daß beide Ferritinarten entsprechend ihren Mengenverhältnissen an den Antikörper gebunden werden.

Trennungsphase: Das Gemisch wird mit dem präzipitierenden Antiserum versetzt und 30 Min. bei 37°C inkubiert.

Dabei bindet das Schafserum die vom Kaninchen stammenden Ferritinantikörper und die daran gebundenen teils vom Patienten, teils vom "tracer" stammenden Ferritinmoleküle. Nach Zentrifugation erhält man im Bodensatz einen Komplex aus Ferritinantikörpern vom Kaninchen, Antikaninchenserum vom Schaf, markiertem Ferritin ("tracer") und Patientenferritin. Im Überstand befindet sich das ungebundene Ferritin vom "tracer" und vom Patientenserum. - Der Überstand wird abgesaugt.

Meßphase: Die vom markierten, an den Antikörper gebundenen Ferritin ausgehende Radioaktivität wird mit dem Gamma-Zähler gemessen, sie ist umgekehrt proportional der im Patientenserum enthaltenen Ferritinmenge. Ein Rechner ermittelt die sich aus der gemessenen Radioaktivität ergebende Ferritinkonzentration im Patientenserum.

Abb. 6 verdeutlicht noch einmal die einzelnen Schritte. Die entscheidende Voraussetzung für die radiometrische Messung ist die Trennung des gebundenen vom ungebundenen "tracer" durch das Antikaninchenserum vom Schaf, das als "Anti-Antikörper" wirkt.

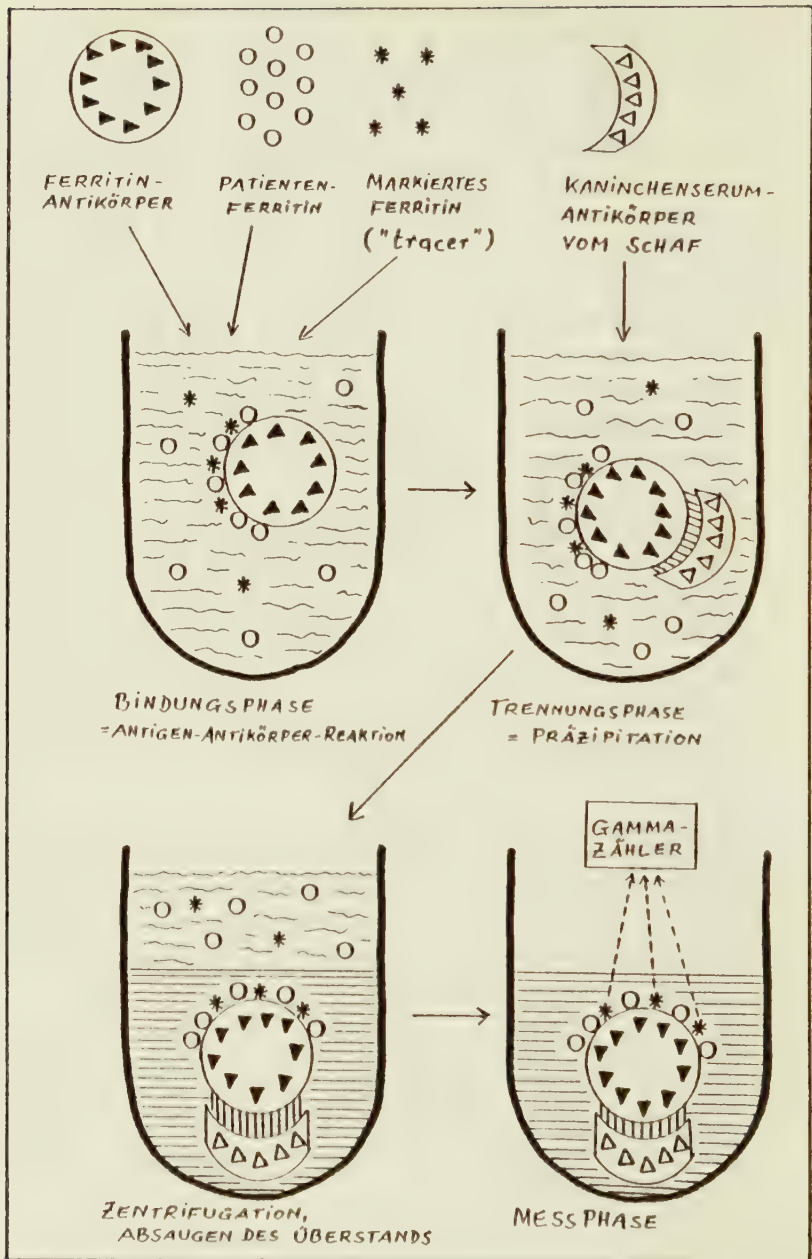


Abb. 6 : Ferritinbestimmung mit dem Radioimmunassay

III.) STATISTISCHE AUSWERTUNG:

Nach den Untergruppen A-F zu je 30 Probanden bzw. Patienten getrennt wurden die Mittelwerte mit Standardabweichung für folgende Parameter errechnet: Lebensalter, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Thrombozyten, Alpha-2- und Gamma-Globuline, Immunglobuline A, G und M, Hämoglobin, Färbekoeffizient, Eisen, Transferrin, Ferritin, Gammaglutamyltranspeptidase und Alkalische Phosphatase.

Für die c.P.-Patienten (Untergruppe B,C,E,F) wurden zusätzlich die Mittelwerte und Standardabweichungen für die Krankheitsdauer und das Manifestationsalter berechnet. Die Mittelwerte mit einfacher Standardabweichung wurden durch Säulendiagramme veranschaulicht. Entsprechend der Fragestellung der Studie, ob das Serumferritin durch die entzündliche Aktivität oder durch begleitende Leberaffektionen "unspezifisch" erhöht wird und damit nicht mehr den Füllungs- und den Eisenspeicher widerspiegelt, wurden die Korrelationen des Serumferritins zu Blutsenkungsgeschwindigkeit, Thrombozyten, Alpha-2- und Gamma-globulinen, Immunglobulin G, Hämoglobin, Färbekoeffizient, Eisen, Transferrin, Gamma-Glutamyl-Transpeptidase, Alkalischer Phosphatase, Rheumafaktor und Antinukleären Faktoren mit Hilfe des PEARSON'schen Korrelationskoeffizienten und linearen Regressionen gerechnet nach Transformation der offensichtlich nicht normal verteilten Werte.

Hierbei wurde sinnvollerweise nicht nach dem Aktivitätsgrad, sondern - wegen der "geschlechtsspezifischen" Unterschiede in der Ferritinkonzentration - nur nach Geschlechtern getrennt gerechnet. Die Ergebnisse werden graphisch als Punktwolkendiagramme dargestellt.

C. R E S U L T A T E

I.: EINZELERGEBNISSE

Zunächst werden die einzelnen Untersuchungsergebnisse tabellarisch aufgelistet (Tab. 17 - 22)
Der Übersichtlichkeit wegen werden die Zugehörigkeit zu den einzelnen Untergruppen (Tab. 15)
und die Erklärung der dabei verwandten Abkürzungen
(Tab. 16) vorangestellt.

Untergruppe	Pat.-Nr.	Aktivitätsgrad	Bezeichnung
A	1- 30	0	weibl. Kontrollpersonen
B	31- 60	1	weibl. c.P. (weniger aktiv)
C	61- 90	2	weibl. c.P. (aktiv)
D	91-120	0	männl. Kontrollpersonen
E	121-150	1	männl. c.P. (weniger aktiv)
F	151-180	2	männl. c.P. (aktiv)

Tab. 15: Verteilung der 180 Patienten auf die einzelnen Untergruppen.

Tr.	= Laufende Pat.- Nr.	M	= Immunglobulin M
J.	= Lebensjahre	Hb	= Hämoglobin
Dauer	= Krankheitsdauer	Hb _c	= Färbekoeffizient
Man.	= Manifestationsalter	Fe	= Eisen
BSG	= Blutsenkungsgeschw.	Trf	= Transferrin
c	= Thrombozyten	Frt	= Ferritin
2	= Alpha-2-Globuline	LTT	= Latex-RF-Titer
γ	= Gamma-Globuline	ANF	= Antinukleäre Faktoren
A	= Immunglobulin A	γGT	= Gamma-Glutamyltranspeptidase
G	= Immunglobulin G	AP	= Alkalische Phosphatase

Tab. 16 : Verzeichnis der in den Ergebnistabellen verwandten Abkürzungen.

Nr.	Lj	BSC	Tc	α_2	y	IQA	IQM	Hb	HbE	Fe	Tfr	Frt	LTT	ANF	VCT	AP
1	42	3	283 T.	5,3	12,6	135	1.075	261	14,0	31,8	117	215	102	-	11	07
2	41	13	247	7,9	15,1	186	908 (896)	12,3	29,3	13	398	4	-	-	9	80
3	42	18	223	7,6	16,4	210	1.435	261	14,1	32,8	138	270	33	-	5	70
4	72	6	229	7,9	11,4	319	1.190	483	13,3	29,6	40	205	78	-	9	156
5	42	7	183	7,5	12,0	118	802	123	14,0	30,4	94	245	74	-	17	106
6	60	18	250	7,7	17,6	144	1.075	103	13,3	30,9	122	236	80	-	13	122
7	86	10	255	9,5	16,5	393	1.075	71	13,5	30,7	102	194	77	-	10	153
8	55	24	233	9,9	16,9	93	2.895	37	14,3	33,3	66	257	84	-	9	147
9	37	18	270	7,2	16,0	181	1.018	130	14,3	31,8	77	234	97	-	32	114
10	52	17	233	7,2	19,7	319	1.372	339	13,4	30,5	92	296	153	-	12	101
11	80	17	174	8,2	15,7	262	1.018	96	13,2	27,5	63	235	111	-	16	193
12	59	2	233	8,3	11,4	230	1.074	234	15,7	33,4	87	285	283	-	18	99
13	31	1	210	6,5	16,4	368	1.695	261	13,9	31,6	55	341	37	-	9	72
14	55	4	268	8,8	14,6	181	1.132	280	14,2	31,6	97	316	144	-	14	87
15	76	4	172	6,6	9,5	161	854	102	12,9	31,5	123	311	48	-	16	126
16	44	15	325	7,4	11,9	171	651	280	11,2	24,3	34	437	14	-	12	113
17	56	4	285	8,0	13,7	117	1.018	96	15,6	30,5	76	293	11	-	19	123
18	52	12	223	8,8	18,4	200	750	53	12,9	30,0	37	386	14	-	11	106
19	34	7	190	6,0	15,4	274	1.311	145	13,5	28,1	47	302	108	-	7	131
20	34	54	377	13,3	21,3	390	2.338	184	11,8	28,1	28	250	90	-	13	155
21	55	5	243	6,6	15,4	274	1.075	145	13,8	31,4	74	287	91	-	18	02
22	55	14	250	6,9	13,2	263	1.498	280	13,2	30,7	67	302	50	-	20	9
23	56	6	280	7,5	13,3	171	1.311	90	13,7	31,9	151	329	59	-	18	51
24	56	5	293	8,6	11,0	135	1.018	217	16,4	29,8	114	317	56	-	14	143
25	74	14	256	8,6	15,3	171	1.132	137	10,8	27,7	62	291	55	-	20	62
26	60	10	258	8,6	17,5	220	1.018	191	13,2	30,7	88	293	293	-	10	99
27	81	17	243	9,7	12,9	263	1.075	109	13,5	27,6	26	386	15	-	18	184
28	71	46	232	8,5	20,2	181	1.250	339	11,3	31,4	26	341	14	-	16	125
29	72	40	348	9,9	15,7	171	1.191	152	10,4	29,7	89	194	174	-	33	229
30	53	3	272	8,1	12,8	296	651	200	12,3	35,1	79	205	39	-	(126)	136

Tab. 17 : A : Kontrollgruppe Frauen : Untersuchungsergebnisse

Mr.: Lj	Dauer	Man. Alter	BSC	Tc	∞2	Y	A	G	M.	Hb	HbE	Fe	Tsf. Ftt	LTT	ANF	YGT	AP		
31	62	3	59	18	247	8,8	15,6	308	1.132	168	12,7	30,2	93	325	34	320	49	173	
32	32	15	17	18	330	8,0	16,5	171	1.132	191	11,1	28,5	46	370	7	80	6	70	
33	47	3	44	20	141	6,5	19,9	171	1.628	329	8,9	22,8	16	366	11	40	20	7	121
34	55	5	50	20	181	8,7	15,5	220	1.074	261	14,3	29,2	77	441	24	160	320	7	189
35	42	11	31	15	288	7,7	14,2	331	1.372	381	14,3	33,3	80	370	99	640	80	14	131
36	58	1	57	26	315	9,7	16,5	-	-	-	12,7	26,5	54	182	139	160	1.280	22	134
37	51	10	41	27	292	10,8	13,3	274	963	243	10,4	24,8	32	344	7	8	7	176	
38	50	7	43	12	233	6,6	16,8	331	1.762	54	11,5	31,1	73	205	51	8	7	71	
39	26	1	25	25	217	9,4	16,7	-	-	-	12,6	27,4	62	218	168	80	20	10	139
40	36	15	21	11	242	8,3	16,8	284	1.434	200	12,9	30,7	84	331	117	40	320	7	133
41	51	42	9	13	252	7,2	12,8	241	1.132	160	11,8	30,3	120	300	53	8	16	115	
42	75	6	69	7	197	3,9	15,0	93	908	116	12,9	28,7	84	294	126	8	18	148	
43	55	7	48	9	176	5,9	21,6	418	1.628	191	13,1	31,2	78	240	60	40	-	10	123
44	40	2	38	17	323	8,2	20,0	251	1.562	299	12,8	29,1	56	630	10	40	8	14	112
45	62	20	42	22	243	7,3	13,5	263	1.018	109	13,3	33,3	63	254	82	40	640	39	144
46	59	10	49	25	327	7,9	16,4	368	1.132	184	12,9	27,4	48	293	10	8	12	107	
47	56	7	49	22	178	6,5	20,8	419	1.563	200	14,0	31,8	55	304	14	160	11	141	
48	56	2	54	11	288	7,7	17,0	251	1.132	289	12,1	29,5	68	260	32	8	10	102	
49	67	9	52	13	212	9,1	15,4	161	962	153	14,5	33,7	39	192	54	160	20	21	137
50	45	7	38	8	234	7,1	24,5	200	1.311	138	13,1	32,0	137	293	15	40	160	10	73
51	60	13	47	13	233	8,2	13,9	152	962	96	12,9	29,3	35	269	-20	40	160	8	137
52	40	10	30	11	252	7,9	17,2	307	1.190	216	13,2	31,4	117	291	84	8	20	14	79
53	55	1	54	25	305	8,5	22,1	-	-	-	13,5	30,7	86	235	126	8	20	12	113
54	34	3	31	20	437	10,3	14,7	190	1.074	208	13,7	30,4	93	385	59	8	20	11	118
55	29	9	20	6	177	6,6	14,3	247	1.110	216	14,4	32,0	123	266	17	8	80	9	95
56	56	1	55	15	243	6,7	15,4	-	-	-	12,9	30,0	45	315	78	8	80	12	153
57	51	3	48	15	345	9,5	19,4	-	-	-	14,6	29,8	99	270	75	40	8	10	149
58	56	8	48	26	228	8,2	17,4	-	-	-	11,7	30,0	64	254	58	8	320	26	126
59	53	2	51	6	287	6,2	11,2	406	1.250	116	13,0	30,9	134	311	29	8	40	13	87
60	53	2	51	8	407	7,7	17,2	-	-	-	12,7	28,9	119	325	30	40	8	29	157

Tab. 18: 8 : Frauen mit weniger aktiver c.p. (Grad 1) : Untersuchungsergebnisse

Nr.	Lj	Dauer	Man. Alter	ESG	Tc	α2	Y	A	G	M	Hb	HbE	Fe	Tzf	Frt	LTT	ANF	YGT	AP
61	57	20	37	76	3217	13,0	20,6	385	1.480	211	9,2	23,6	23	156	341	640	80	10	121
62	47	7	40	58	435	14,1	16,3	230	1.830	299	11,3	26,3	28	282	96	80	20	8	117
63	86	13	34	50	273	10,5	18,7	241	1.498	192	10,4	28,6	30	137	40	40	β	35	140
64	54	2	52	60	737	12,3	15,8	393	1.190	208	11,0	26,8	75	276	38	160	20	8	113
65	38	2	36	42	493	11,0	16,5	77	1.434	216	10,6	29,4	62	274	53	40	β	9	122
66	40	9	31	38	297	10,6	17,5	01	1.628	96	10,4	24,2	77	310	41	β	β	21	143
67	46	13	33	45	286	7,3	29,4	634	2.812	392	11,0	25,6	34	262	19	β	β	7	95
68	48	8	40	60	335	12,9	14,0	419	1.132	96	11,3	26,9	33	270	96	160	β	15	103
69	62	10	52	102	233	7,7	27,7	393	1.971	350	10,5	30,0	60	205	167	2.560	2.560	20	136
70	43	4	39	40	398	10,4	28,0	263	2.115	234	10,2	25,5	17	283	28	160	β	10	154
71	48	22	26	37	280	9,3	16,2	-	-	-	12,1	27,5	50	258	12	160	160	15	173
72	60	26	34	36	233	12,0	13,5	153	1.191	261	13,4	29,8	84	225	229	80	1.280	15	128
73	69	44	25	42	290	10,1	21,0	308	1.695	160	11,6	24,2	36	140	434	80	320	15	150
74	54	27	27	68	552	11,1	17,2	285	1.191	130	11,3	29,0	37	180	125	80	β	7	162
75	57	5	52	61	320	9,2	21,0	634	1.694	137	12,0	29,3	39	280	43	80	β	19	152
76	46	5	41	42	435	8,5	20,2	319	1.830	183	10,4	27,1	32	292	20	160	20	13	147
77	59	4	55	42	302	11,4	13,6	152	1.018	137	11,5	25,6	66	240	68	β	β	20	117
78	51	3	48	30	343	9,1	15,3	-	-	-	10,5	27,1	37	239	30	β	β	19	132
79	56	4	52	40	362	7,9	22,5	343	1.695	243	12,1	30,3	62	208	70	640	5.120	14	172
80	20	6	14	55	302	10,0	22,8	368	1.831	217	12,2	25,5	50	238	77	80	40	9	108
81	59	7	52	118	537	12,7	24,5	558	1.830	175	10,0	27,0	26	225	43	640	β	9	137
82	43	34	9	55	343	9,3	19,2	419	1.563	109	12,3	26,7	37	236	80	40	320	10	98
83	62	18	44	91	653	11,5	24,6	296	1.628	144	11,1	26,4	34	280	105	320	1.280	12	175
84	54	1	53	36	260	11,3	13,9	-	-	-	14,6	29,8	61	356	23	40	β	(108)	288
85	47	6	41	40	213	8,4	19,7	368	1.695	160	13,5	30,0	84	267	132	40	β	16	132
86	40	2	38	31	230	8,5	20,7	406	2.188	371	11,6	29,7	85	258	44	β	β	41	113
87	76	4	72	35	305	11,6	20,1	285	1.900	208	13,2	30,7	73	211	197	β	40	19	105
88	40	9	31	50	273	10,9	27,1	459	1.971	226	9,7	23,1	20	140	68	β	5.120	8	134
89	47	3	44	52	528	12,9	14,4	393	1.132	226	12,5	24,5	84	237	38	320	20	11	99
90	47	7	40	44	330	10,4	17,4	171	1.765	176	10,5	25,0	15	280	102	40	β	11	171

Tab. 19: C : Frauen mit aktiver e.p. (Grad 2) : Untersuchungsergebnisse

Nr.	Lj	BSC	Tc	α.2	γ	Iga	IqG	IqM	Hb	HBE	Fa	Trf	Fst	LTT	ANF	YGT	AP
91	59	8	228 T.	6,5	14,9	472	1,498	96	15,0	31,3	97	290	321	Ø	Ø	19	96
92	36	6	308	5,5	14,6	171	963	168	12,4	27,6	30	506	34	-	-	-	12 143
93	46	18	237	9,2	17,1	543	1,372	167	13,8	30,0	50	256	17	-	-	-	14 138
94	42	10	413	9,9	17,0	567	1,372	234	13,8	25,1	34	283	70	-	-	-	18 196
95	41	2	164	7,5	12,7	200	902	225	16,2	35,2	147	372	281	Ø	80	45	112
96	45	6	155	6,0	13,0	190	1,074	183	15,3	30,0	84	287	37	Ø	Ø	66	113
97	50	22	160	7,5	17,4	241	2,188	280	14,6	29,2	43	288	73	-	-	-	21 133
98	54	4	220	9,8	13,9	263	1,498	226	15,0	29,4	85	327	169	Ø	Ø	22	75
99	43	8	252	7,9	17,9	109	555	103	15,2	29,8	114	338	166	Ø	-	-	15 43
100	53	3	199	5,8	15,7	273	802	230	14,5	30,9	79	390	378	Ø	-	-	12 80
101	43	2	250	9,8	11,7	241	1,595	130	16,7	32,7	33	367	25	Ø	Ø	20	103
102	55	6	253	7,9	15,8	252	1,372	123	16,9	33,1	100	272	341	Ø	-	-	54 96
103	58	7	283	9,6	10,4	144	855	90	15,4	29,6	142	300	100	Ø	20	19	129
104	47	5	253	5,6	18,4	355	1,434	243	11,5	32,9	134	277	452	Ø	Ø	54	123
105	51	8	198	7,0	14,2	180	1,018	160	14,5	30,9	55	327	138	Ø	-	-	11 139
106	54	5	217	7,4	9,9	230	854	243	15,2	29,2	95	297	85	Ø	Ø	17	142
107	46	5	315	7,7	12,0	355	700	90	14,4	30,0	56	346	138	Ø	Ø	10	95
108	68	12	252	7,0	11,2	210	1,372	59	14,6	31,7	54	400	20	Ø	Ø	16	131
109	42	7	255	9,2	10,4	56	908	234	14,3	33,3	131	276	31	Ø	Ø	15	94
110	23	5	230	7,2	10,2	296	1,250	160	16,5	31,7	31	257	57	Ø	-	-	11 118
111	50	2	146	9,5	12,4	406	1,498	280	15,1	35,1	55	300	279	Ø	Ø	(106)	141
112	60	2	150	5,2	19,2	101	1,830	96	13,9	30,9	121	455	331	Ø	Ø	16	75
113	53	8	272	8,6	14,6	355	1,132	116	10,4	(17,6)	10	459	4	-	-	-	17 146
114	53	5	248	8,4	13,8	135	1,018	103	15,3	34,0	59	375	115	Ø	Ø	30	216
115	31	3	230	8,3	13,8	181	802	192	13,8	31,4	74	296	231	Ø	Ø	24	101
116	54	12	210	9,6	17,5	343	1,311	192	14,3	34,0	75	249	171	-	-	-	27 197
117	56	20	198	6,7	17,3	486	1,435	226	14,0	29,8	75	380	386	-	-	-	79 133
118	51	1	248	7,5	9,4	49	502	103	15,9	31,8	85	403	76	-	-	-	29 89
119	75	16	398	10,5	14,9	144	1,075	168	11,1	28,5	42	296	279	-	-	-	26 113
120	57	14	197	7,4	11,5	274	1,018	261	14,8	30,2	116	338	211	-	-	-	20 100

Tub. 20: D : Kontrollgruppe Männer : Untersuchungsergebnisse

Nr.	Lj	Dauer	Man. Alter	BSG	Tc	α_2	y	A	G	M	Hb	HbE	Fe	Trf	Fit	LTT	ANF	VGT	AP
121	63	1	62	25	240,1	10,0	13,2	558	1,250	71	12,8	30,5	133	236	48	160	Ø	33	130
122	54	1	53	9	212	7,4	13,0	117	1,310	109	13,4	29,8	46	237	170	Ø	Ø	12	112
123	60	1	59	4	152	6,5	17,3	-	-	-	14,0	28,6	59	272	150	Ø	Ø	7	107
124	56	6	50	2	268	8,4	13,8	343	1,310	137	16,2	31,8	82	304	135	160	20	16	155
125	42	3	39	5	353	7,2	21,9	-	-	-	15,2	29,2	60	270	37	40	80	13	146
126	41	16	25	21	112	10,2	13,6	56	802	192	13,5	28,1	39	170	53	80	Ø	9	107
127	56	20	36	15	220	9,3	16,9	200	1,372	65	13,2	25,9	44	165	146	320	320	17	194
128	53	1	52	26	247	8,4	19,2	393	1,762	226	14,2	29,6	56	284	100	Ø	Ø	16	163
129	48	14	34	10	277	6,1	14,5	-	-	-	14,9	30,4	61	443	149	40	Ø	12	138
130	50	4	46	28	168	8,3	17,4	285	1,695	77	13,1	29,8	61	299	30	40	1,280	10	157
131	51	9	42	13	145	6,6	16,7	274	1,631	90	14,3	30,4	125	281	140	40	Ø	11	120
132	42	2	40	3	195	7,8	15,5	-	-	-	17,0	30,9	93	358	93	320	20	9	125
133	46	4	42	13	322	9,0	18,4	319	2,115	116	13,6	27,2	67	313	36	40	Ø	10	121
134	48	8	40	2	255	7,4	17,4	252	1,372	123	16,3	34,0	102	275	74	80	Ø	12	75
135	39	24	15	28	207	7,9	23,4	500	2,492	309	14,9	33,9	45	237	144	160	40	19	121
136	53	1	52	15	277	10,5	11,2	171	1,018	123	15,6	30,0	67	471	52	40	Ø	13	101
137	37	18	19	4	154	6,5	17,0	200	1,434	175	16,0	33,3	115	314	51	Ø	Ø	12	132
138	55	3	52	4	245	7,9	15,7	210	1,074	216	13,9	30,2	111	298	223	Ø	Ø	15	106
139	52	13	39	4	205	8,1	14,3	134	1,250	167	16,5	31,7	119	399	306	40	20	12	101
140	44	5	39	14	293	11,4	15,2	241	1,191	116	13,8	30,7	83	223	122	80	Ø	18	123
141	54	19	35	15	189	8,4	15,5	274	1,435	252	15,2	29,8	112	216	35	40	20	14	177
142	57	22	35	13	131	4,7	15,6	543	1,250	59	11,6	32,2	45	206	653	40	Ø	17	178
143	16	2	14	9	207	8,5	14,1	210	1,310	152	14,2	27,3	62	362	12	Ø	Ø	15	299
144	44	12	32	4	235	7,3	14,6	143	1,018	59	15,7	30,2	125	299	76	Ø	Ø	10	95
145	54	5	49	26	373	11,3	15,4	200	1,250	176	12,6	26,8	50	251	111	Ø	Ø	14	168
146	56	2	54	22	265	8,1	21,4	418	1,628	123	14,0	32,6	102	292	112	160	20	9	86
147	57	23	34	12	274	8,5	20,0	392	1,562	218	13,6	29,6	70	284	167	160	Ø	19	106
148	39	10	29	11	(74)	9,0	12,7	319	1,075	200	14,7	25,4	77	264	46	40	Ø	19	144
149	59	1	58	7	187	9,0	15,2	118	1,146	54	12,8	30,5	57	284	211	640	20	34	88
150	64	12	52	30	169	8,5	14,9	231	908	130	10,5	30,0	65	198	316	320	20	11	104

Tab. 21 : E : Männer mit weniger aktiver c.P. (Grad 1) : Untersuchungsergebnisse.

Nr.	Lj	Dauer	Man. Alter	BSC	Tc	$\alpha/2$	Y	A	G	M	Hb	HbE	Fe	Tzf	Fzt	LTT	AMF	VGT	AP
151	54	10	54	113	450	10,5	36,6	370	2.470	151	7,6	22,4	29	212	197	320	10	22	138
152	54	2	52	45	340	13,7	13,2	200	1.075	83	12,4	25,8	53	161	348	160	0	23	187
153	51	19	42	57	395	14,2	17,7	343	1.498	157	10,7	24,9	34	206	47	320	0	11	147
154	51	2	49	54	367	14,5	18,8	153	1.762	83	14,0	26,9	63	283	215	160	40	30	133
155	55	8	47	75	255	10,0	24,7	534	1.694	294	12,4	27,5	45	212	349	2.560	0	15	218
156	62	1	51	32	278	10,2	13,8	308	908	200	15,5	30,5	59	257	284	160	0	11	131
157	37	5	31	38	272	10,4	16,0	588	1.372	176	13,8	28,8	80	197	195	160	0	12	117
158	56	35	21	77	176	12,2	18,8	296	1.132	109	12,9	30,0	68	278	158	80	20	20	94
159	53	9	44	36	405	9,8	19,8	307	1.562	175	14,3	30,4	78	302	62	320	20	9	128
160	42	29	13	44	538	11,0	23,5	180	1.830	349	11,8	26,2	28	259	90	0	0	10	185
161	53	4	49	50	333	10,2	19,0	603	2.263	123	12,4	30,2	49	227	173	40	0	18	136
162	49	10	49	30	187	10,0	20,9	534	2.115	96	14,7	26,7	62	305	135	80	40	87	165
163	55	4	51	37	393	14,7	20,7	343	1.694	208	14,5	29,0	40	222	195	320	0	26	163
164	52	6	46	30	603	14,5	13,6	118	963	145	12,1	24,7	23	310	134	160	40	20	185
165	60	3	57	49	503	13,2	13,4	-	-	-	12,6	30,7	41	219	55	640	0	16	131
166	60	4	56	43	283	11,4	16,9	263	1.563	54	13,7	29,1	51	328	376	160	40	15	196
167	59	5	54	32	277	8,9	24,3	432	2.188	192	13,5	27,6	46	322	53	80	0	40	59
168	52	22	30	48	408	12,4	12,5	319	1.132	37	13,6	28,3	20	360	34	80	20	16	217
169	51	6	45	38	436	11,9	14,2	200	855	309	10,4	24,0	14	285	75	40	0	26	111
170	51	6	55	37	242	9,7	12,1	296	502	116	12,8	30,5	39	357	40	80	1.280	95	152
171	57	16	41	40	385	10,6	18,7	284	1.250	160	13,9	26,7	49	187	113	80	0	30	179
172	59	3	56	62	505	12,1	24,0	486	1.434	144	11,0	24,4	16	202	428	0	12	130	130
173	63	1	52	42	337	12,3	24,2	308	1.971	109	12,2	27,7	30	172	139	0	0	6	99
174	36	2	34	58	632	12,6	18,0	-	-	-	11,8	25,7	43	212	226	0	0	10	101
175	59	27	32	32	335	10,2	14,5	-	-	-	12,4	28,8	118	242	90	0	0	18	148
176	30	15	15	95	348	12,7	18,8	565	1.562	192	12,9	29,3	39	206	226	0	0	24	165
177	36	11	25	40	332	9,8	14,5	565	1.310	183	13,4	29,1	109	278	192	0	0	26	135
178	62	5	57	41	325	12,4	13,6	-	-	-	14,5	32,2	39	345	123	0	0	13	191
179	47	2	45	56	383	12,4	19,3	343	1.310	123	12,2	26,5	40	232	357	160	0	18	218
180	53	6	47	54	382	11,5	23,8	-	-	-	12,6	27,4	54	339	339	0	0	15	155

Tao. 22: F. Männer mit aktiver c.p. (Grad 2) : Untersuchungsergebnisse.

II. HÄUFIGKEIT VON ANÄMIE UND HYPOFERRÄMIE BEI CHRONISCHER POLYARTHRITIS

Die Anämiehäufigkeit in den einzelnen Untergruppen (n von jeweils 30 Personen = $n/30$) zeigt Tab. 23. Durch das Serumferritin soll die Unterscheidung zwischen Eisenmangel und entzündungsbedingter Begleit-anämie möglich sein. Entsprechend wurde bei Hypoferrämie mit oder ohne Anämie und Ferritinwerten unter 30 ng/ml ein Eisenmangel angenommen.

Untergruppe	Anämien gesamt	Eisen- mangel	Ent- zündung
Kontrollgr.-Frauen	5/30	2/30	3/30
c.P. (1) Frauen	6/30	3/30	3/30
c.P. (2) Frauen	21/30	3/30	18/30
Kontrollgr.-Männer	4/30	2/30	2/30
c.P. (1) Männer	8/30	1/30	7/30
c.P. (2) Männer	19/30	0	19/30

Tab.23 : Häufigkeit der Anämie in den Untergruppen, Differenzierung mittels des Serumferritins.

Ähnlich läßt sich die Häufigkeit der Hypoferrämie (Sideropenie) aufgliedern (Tab. 24). Da in den Untergruppen jeweils fast identische Serum-eisen-mittelwerte und Standardabweichungen für beide Geschlechter gefunden wurden, wurde im Gegensatz zur Normwertmarkierung in den Säulendiagrammen ein für beide Geschlechter einheitlicher unterer Grenzwert von 50 $\mu\text{g/dl}$ angenommen.

Untergruppe	Sideropenie gesamt	Eisenmangel	Entzündung
Kontrollgr.-Frauen	8/30	5/30	3/30
c.P. (1) Frauen	7/30	5/30	2/30
c.P. (2) Frauen	16/30	3/30	13/30
Kontrollgr.-Männer	7/30	3/30	4/30
c.P. (1) Männer	6/30	0	6/30
c.P. (2) Männer	20/30	0	20/30

Tab. 24 : Häufigkeit der Sideropenie in den Untergruppen.
Differenzierung mittels des Serumferritins

Wie bereits mehrfach erwähnt, liegt die Bedeutung des Serumferritinspiegels nicht nur in der Differenzierung verschiedener Anämieformen, sondern auch in der Aufdeckung eines prälatenten Eisenmangels. Tab. 25 gibt die Häufigkeit erniedrigter Ferritinwerte und damit die Häufigkeit aller Formen des Eisenmangels an (prälatent, latent und manifest).

Untergruppe	Eisenmangel
Kontrollgr.-Frauen	6/30
c.P. (1) Frauen	12/30
c.P. (2) Frauen	6/30
Kontrollgr.-Männer	5/30
c.P. (1) Männer	2/30
c.P. (2) Männer	0/30

Tab. 25: Häufigkeit des Eisenmangels in den Untergruppen.

Unter-Gruppe	Akt. Grad	Alter	Dauer	Man.	BSG	Tc	α_2	Y	A	G	M	Hb	Hbe	Fe	Trf	F ₂₂ (*)	Ygt	AP
unterer Normwert	-	-	-	-	-	150.000	5	11	90	800	70	11,5	28	40	200	30	-	40
oberer Normwert	-	-	-	-	15	300.000	9	19	450	1.800	280	-	32	150	400	300	30	190
A : Konz. (F)	0	56,1 ±18,0	-	-	14 ±13	251.000 ±46.000	8,1 ±1,5	15,0 ±2,9	219 ±81	1.197 ±457	186 ±102	13,3 ±1,4	30,5 ±2,1	76 ±35	288 ±62	56 (21-153)	14 ±6	118 ±41
B : c p (F)	1	50,2 ±11,2	7,8 ±8,1	42,4 ±13,9	16 ±7	261.000 ±68.000	7,8 ±1,4	16,7 ±3,0	263 ±89	1.245 ±248	196 ±79	12,8 ±1,2	29,8 ±2,4	76 ±32	304 ±95	39 (15-100)	15 ±10	125 ±31
C : c p (F)	2	51,9 ±12,4	10,8 ±10,5	41,0 ±14,1	53 ±21	353.000 ±129.000	10,5 ±1,5	19,7 ±4,6	344 ±137	1.563 ±390	206 ±78	11,4 ±1,2	27,2 ±2,2	48 ±22	241 ±52	65 (27-159)	15 ±8	138 ±37
DIMENSION		Jahre	Jahre	Jahre	$\frac{mm}{1.350}$	pro ₃ mm	%	%	mg/dl	mg/dl	mg/dl	g/dl	pc	μg dl	mg dl	ng ml	mU	mU
D : Konz. (N)	0	49,9 ±10,2	-	-	8 ±5	240.000 ±84.000	7,8 ±1,4	14,2 ±2,8	254 ±125	1.177 ±377	175 ±67	14,5 ±1,5	31,0 ±2,2	79 ±36	334 ±65	111 (36-342)	25 ±17	120 ±38
E : c p (N)	1	49,7 ±9,7	8,7 ±7,6	40,9 ±12,8	13 ±9	227.000 ±56.000	8,3 ±1,5	16,2 ±2,8	273 ±132	1.379 ±374	151 ±69	14,2 ±1,5	30,1 ±1,9	78 ±29	283 ±71	93 (40-218)	15 ±6	133 ±43
F : c p (N)	2	53,3 ±8,9	9,3 ±8,6	44,0 ±13,2	50 ±19	370.000 ±109.000	11,6 ±1,7	18,7 ±5,2	374 ±167	1.501 ±471	159 ±75	13,8 ±1,5	27,7 ±2,3	49 ±24	254 ±56	141 (59-286)	23 ±20	150 ±39
unterer Normwert	-	-	-	-	-	150.000	5	11	90	800	60	13,5	28	60	200	30	-	40
oberer Normwert	-	-	-	-	15	300.000	9	19	450	1.800	250	-	32	180	400	300	30	190

Tab. 25 Mittelwerte und Standardabweichung in den einzelnen Untergruppen. * Logarithmierte Werte.
Bezuogl. der Normwerte siehe Kap. 9 2 c: Problematik der Normwertfestlegung für Serumferritin.

III. MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN

Tab. 26 zeigt die Mittelwerte und die Standardabweichung der untersuchten Parameter in den einzelnen Untergruppen. Dem bisherigen Schrifttum folgend wurde dabei die - methodisch begründete - geometrische Mittelwertbestimmung für das Serumferritin angewandt. Auch die Normwerte der einzelnen Parameter sind in der Tabelle aufgeführt.

Die graphische Darstellung der Mittelwerte mit der einfachen Standardabweichung erfolgt in Form von Säulendiagrammen, der jeweilige Normwert ist durch Schraffierung markiert (Abb. 7 - 22).

Das durchschnittliche Lebensalter, die Krankheitsdauer und das Manifestationsalter unterscheiden sich in den Untergruppen kaum (Abb. 7): Die Probanden sind etwa 50 Jahre alt, die c.P.-Patienten unter ihnen sind seit etwa 9 Jahren krank, das Manifestationsalter liegt also um 41 Jahre (Abb. 8 a. u. b.).

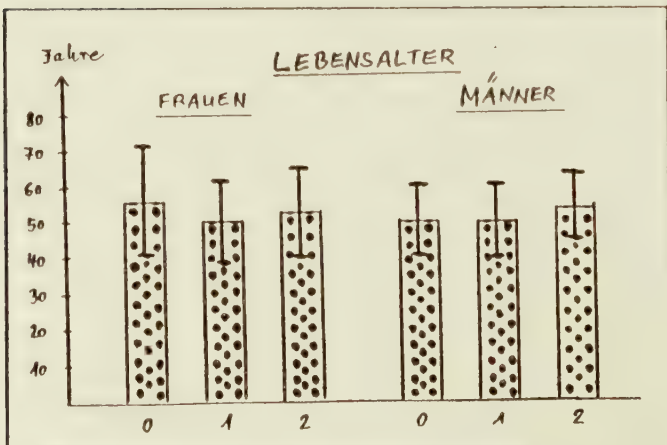


Abb. 7 : Lebensalter der Probanden

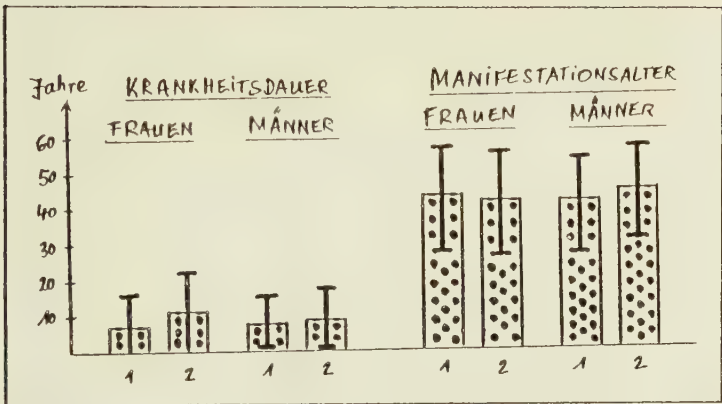


Abb. 8 a : Krankheitsdauer, 8 b: Manifestationsalter

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war Einteilungskriterium für die Untergruppen und zeigt dementsprechend deutliche Unterschiede zwischen geringer und höherer Entzündungsaktivität.

Parallel dazu liegen die anderen Parameter der humoralen Aktivität beim Aktivitätsgrad 1 im Bereich der Kontrollgruppe, beim Aktivitätsgrad 2 dagegen deutlich höher. Dies gilt für die Thrombozyten, die Alpha-2- und Gamma-Globuline, deren Mittelwerte beim Aktivitätsgrad 2 schon über dem oberen Normwert liegen. Zwar zeigen auch die Immunglobuline A und G mit zunehmender Entzündung steigende Tendenz, jedoch spielt sich dies in dem weit streuenden Normbereich ab.

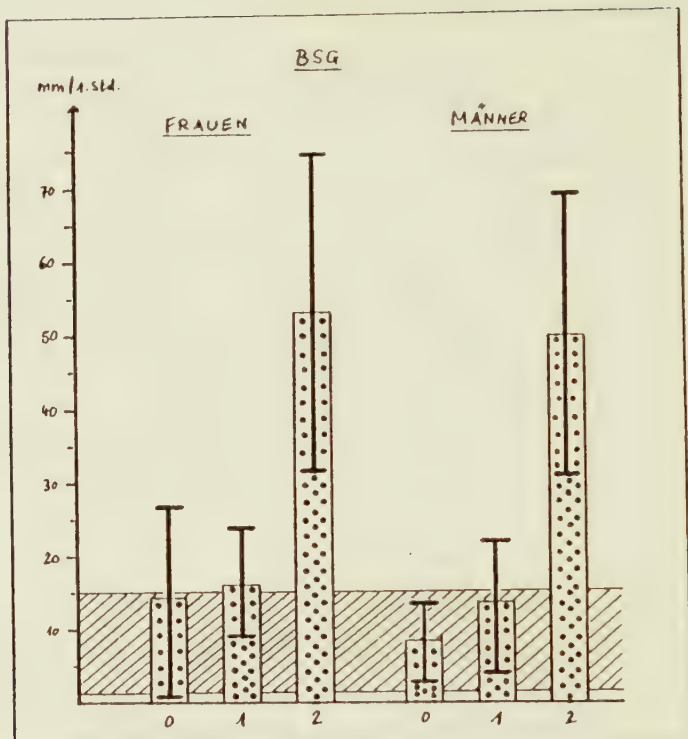


Abb.9 : Blutsenkungsgeschwindigkeit

(Einstundenwert nach Westergren)

0: Kontrollgruppe, 1: Aktivitätsgrad 1, 2: Aktivitätsgrad 2

Die IgG-Fraktion verhält sich in allen Untergruppen gleich.

Die Anämie, hier definiert als Hämoglobinwerte unter 11,5 g/dl bei Frauen bzw. unter 13,5 g/dl bei Männern, zeigt sich in der Gruppe mit höherer Entzündungsaktivität (Aktivitätsgrad 2) durch Mittelwerte für Hämoglobin, Färbekoeffizient und Serumeisen, die unterhalb des jeweiligen Normbereichs liegen. Die entsprechenden Resultate für die Untergruppen des Aktivitätsgrades 1 unterscheiden sich nicht von denen der Kontrollgruppen.

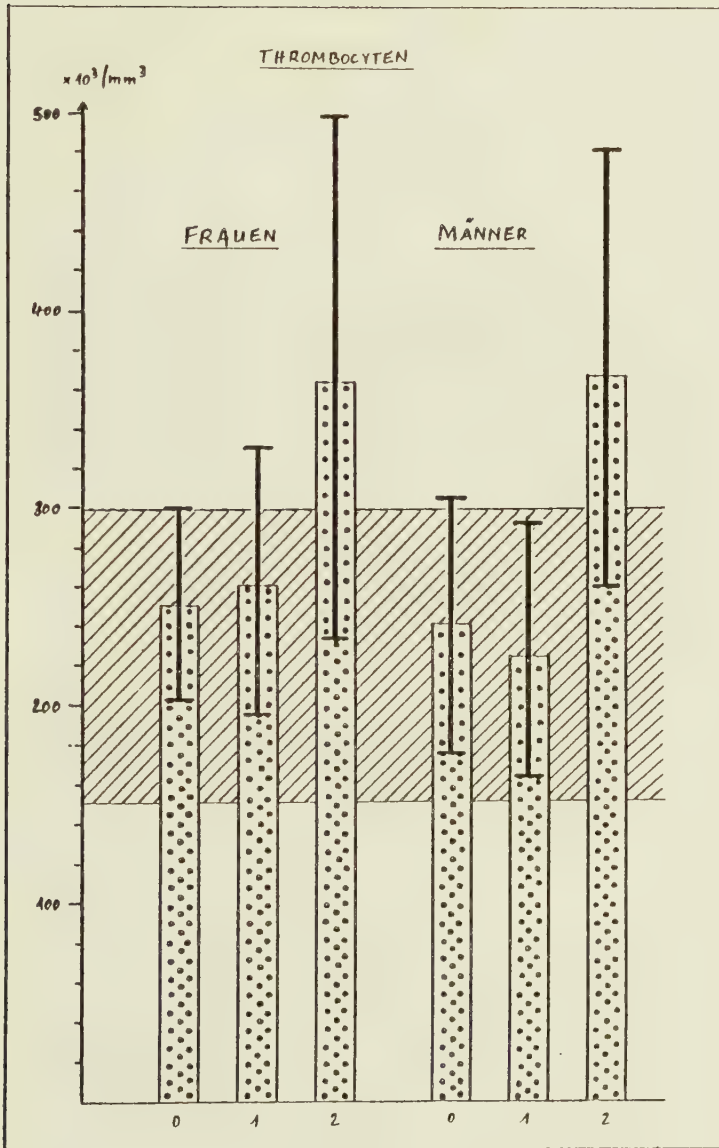


Abb. 10 : Thrombozytenzahl

0: Kontrollgruppe, 1: Aktivitätsgrad 1,
2: Aktivitätsgrad 2

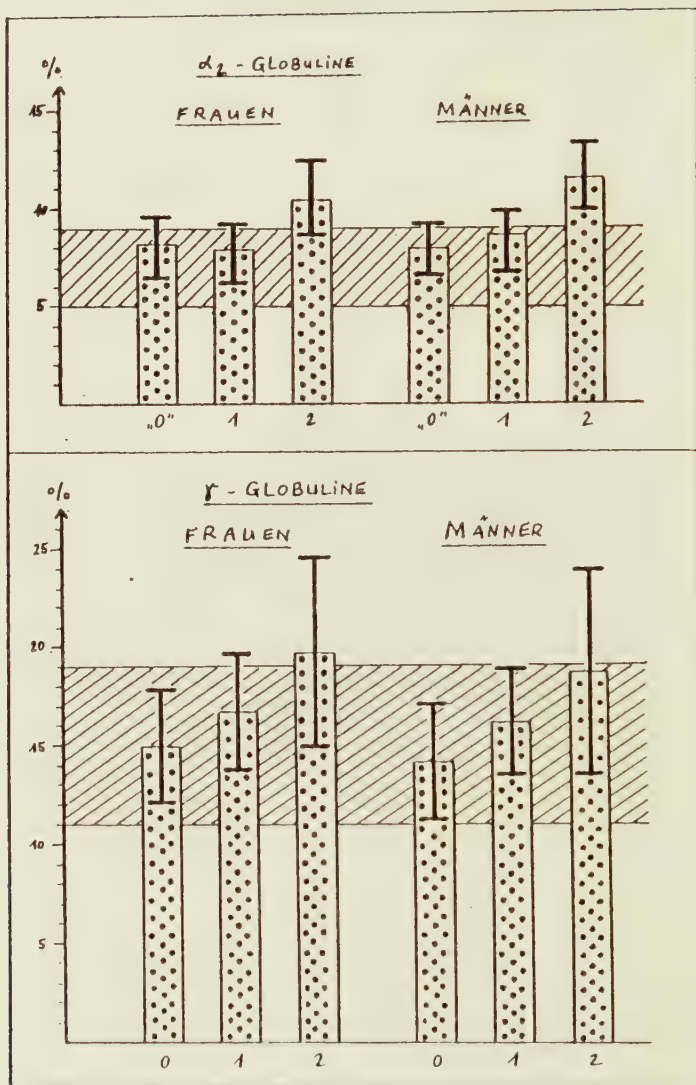


Abb. 11: Alpha-2-Globuline

0: Kontrollgr., 1: Aktiv.-Grad 1, 2: Aktiv.-Grad 2

Abb. 12: Gamma-Globuline

0: Kontrollgr., 1: Aktiv.-Grad 1, 2: Aktiv.-Grad 2

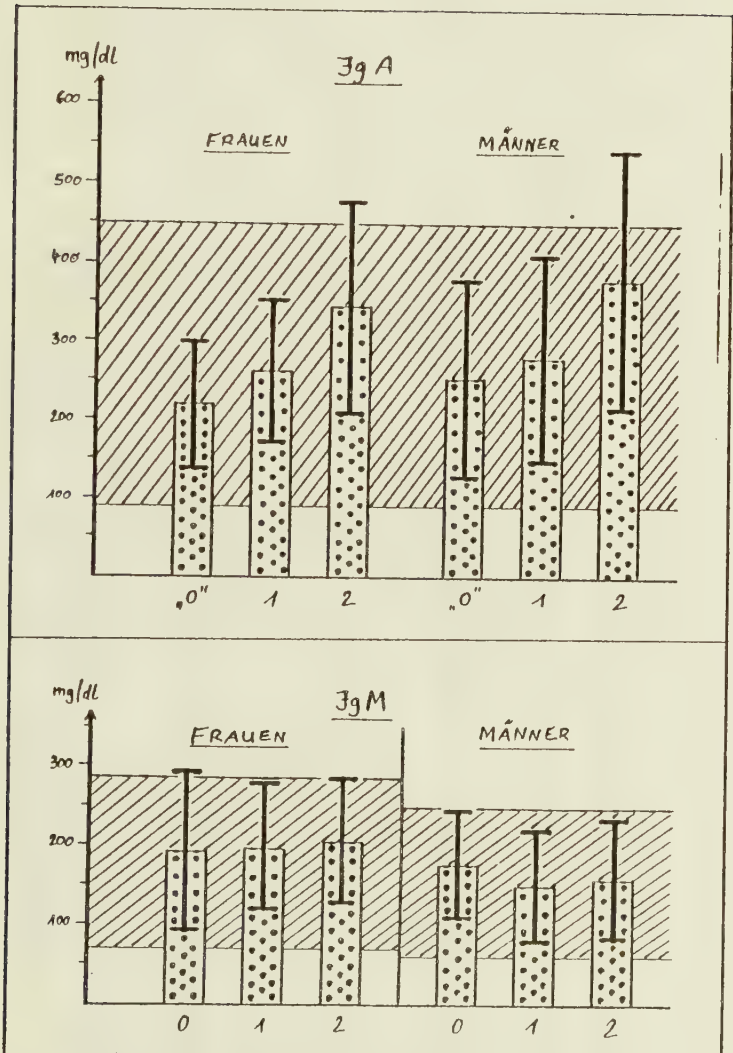


Abb. 13: Immunglobulin A

0: Kontrollgr., 1: Aktiv.-Grad 1, 2: Aktiv.-Grad 2

Abb. 14: Immunglobulin M

0: Kontrollgr., 1: Aktiv.-Grad 1, 2: Aktiv.-Grad 2

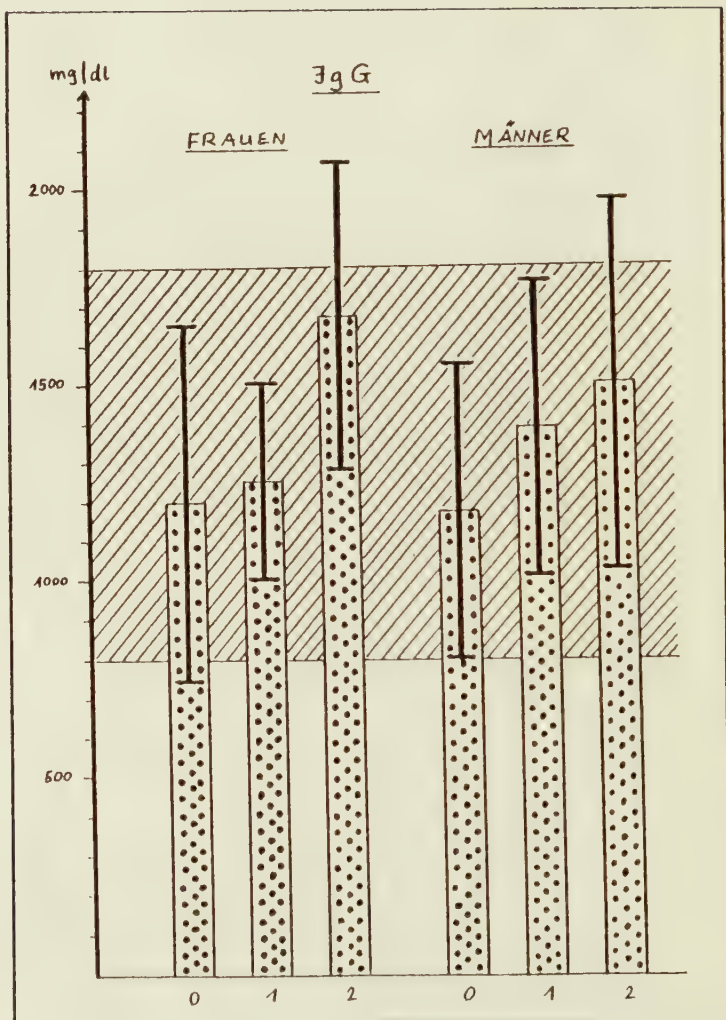


Abb. 15: Immunglobulin G

0: Kontrollgr., 1: Aktiv.-Grad 1, 2: Aktiv.-Grad 2

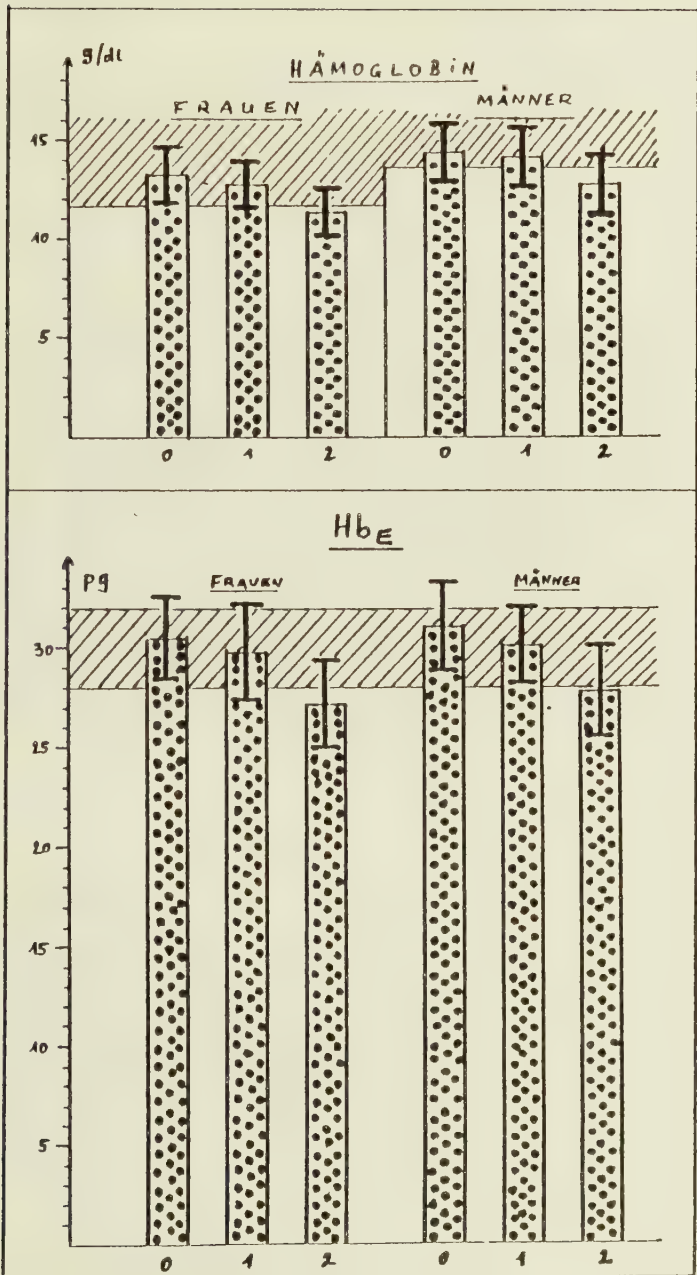


Abb. 16: Hämoglobin

Abb. 17: Färbekoeffizient

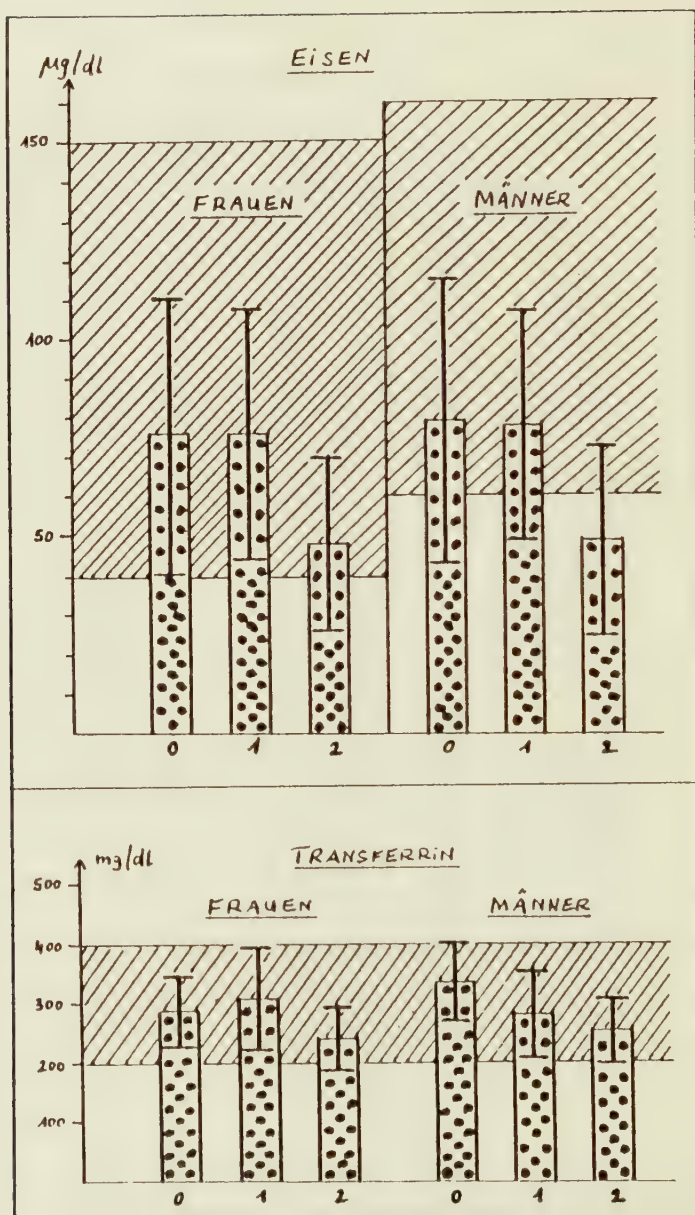


Abb.18: Serumisen (bzgl. des unteren Normwertes siehe Diskussion im Text S. 71)

Abb.19: Transferrin

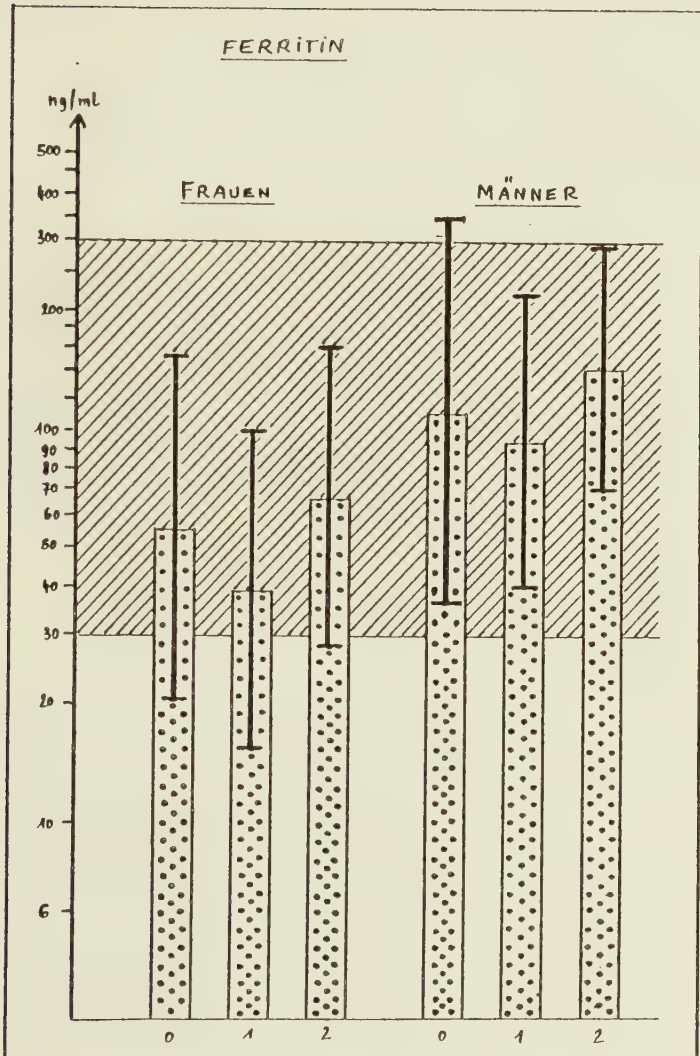


Abb. 20: Ferritin

U: Kontrollgr., 1: Aktiv.-Grad 1, 2: Aktiv.-Grad 2

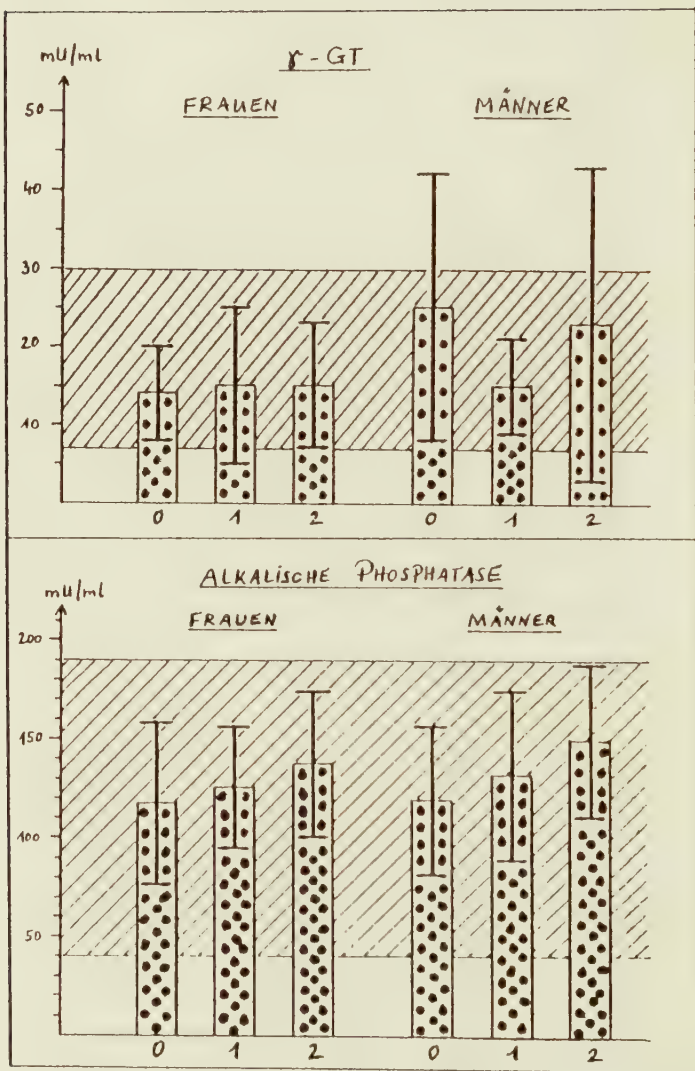


Abb. 21: Gamma-Glutamyl-Transpeptidase

Abb. 22: Alkalische Phosphatase

0: Kontrollgr., 1: Aktiv.-Grad 1, 2: Aktiv.-Grad 2

IV. KORRELATIONEN

1.) Korrelation der BSG zu anderen Entzündungsparametern

Einteilungskriterium für die Untergruppen "aktive" und "weniger aktive" chronische Polyarthrits war die BSG. Daher soll ihre Korrelation zu anderen Parametern der entzündlichen Aktivität (Thrombozyten, Alpha-2- und Gamma-Globuline, Immunglobuline A, G und M, Hämoglobin und Serumeisen) gesondert betrachtet werden.

Tab. 27 zeigt die entsprechenden Korrelationskoeffizienten.

Korrelation	Korrelations - Koeffizient	
	Frauen	Männer
BSG - Tc	r = 0,59	r = 0,53
BSG - α_2	r = 0,68	r = 0,70
BSG - γ	r = 0,57	r = 0,58
BSG - IgA	r = 0,46	r = 0,42
BSG - IgG	r = 0,46	r = 0,38
BSG - IgM	r = 0,01	r = 0,01
BSG - Hb	r = -0,62	r = -0,61
BSG - Fe	r = -0,50	r = -0,46

Tab. 27 : Korrelation der BSG zu anderen
Entzündungsparametern

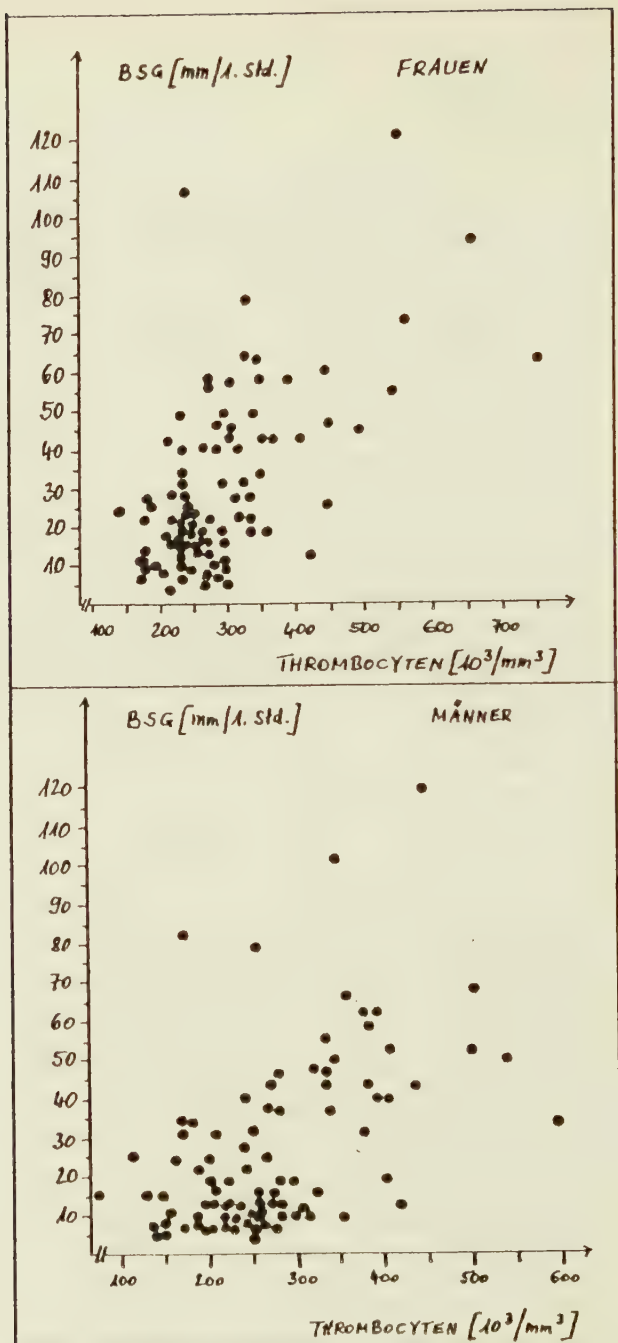


Abb. 23: Korrelation BSG - Thrombozyten
a: Frauen, b: Männer

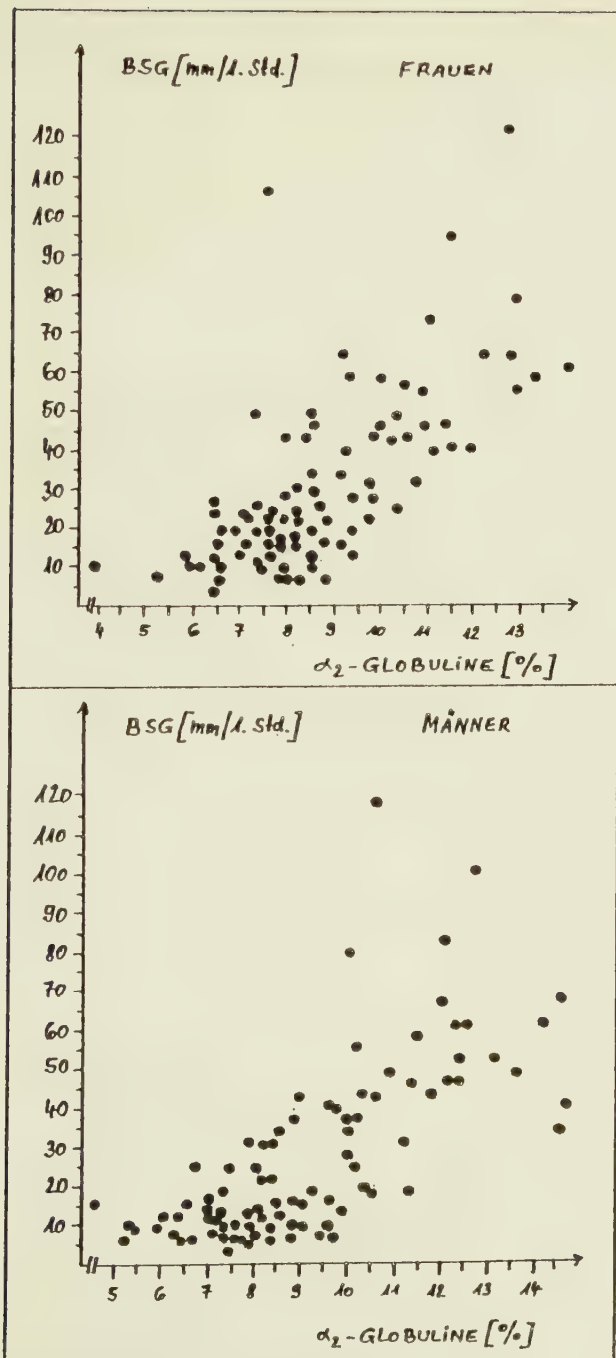


Abb. 24: Korrelation BSG - Alpha-2-Globuline

a: Frauen, b: Männer

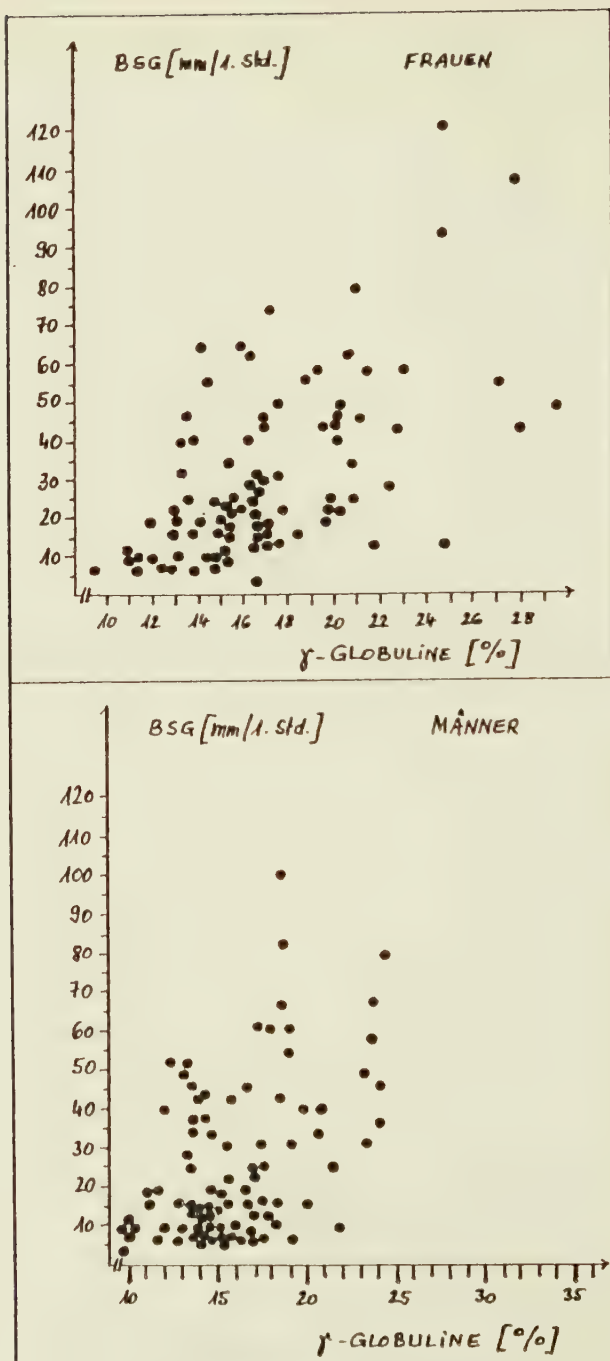


Abb. 25: Korrelation BSG - Gammaglobuline

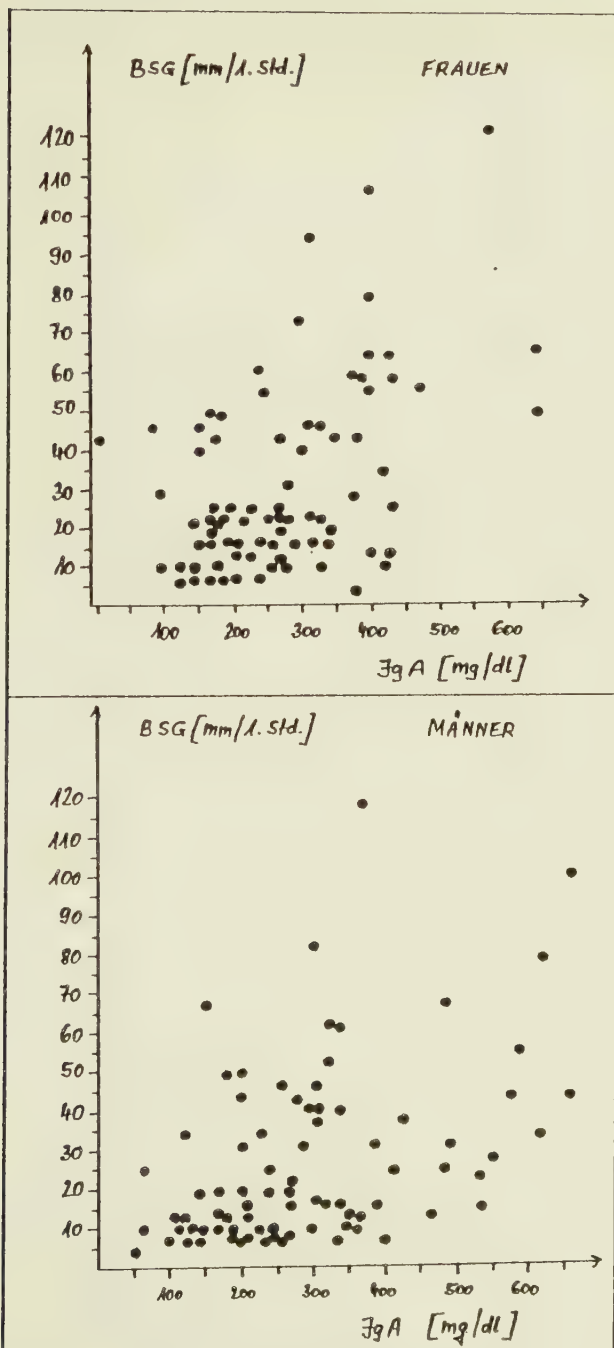


Abb. 26: Korrelation BSG - IgA

a: Frauen, b: Männer

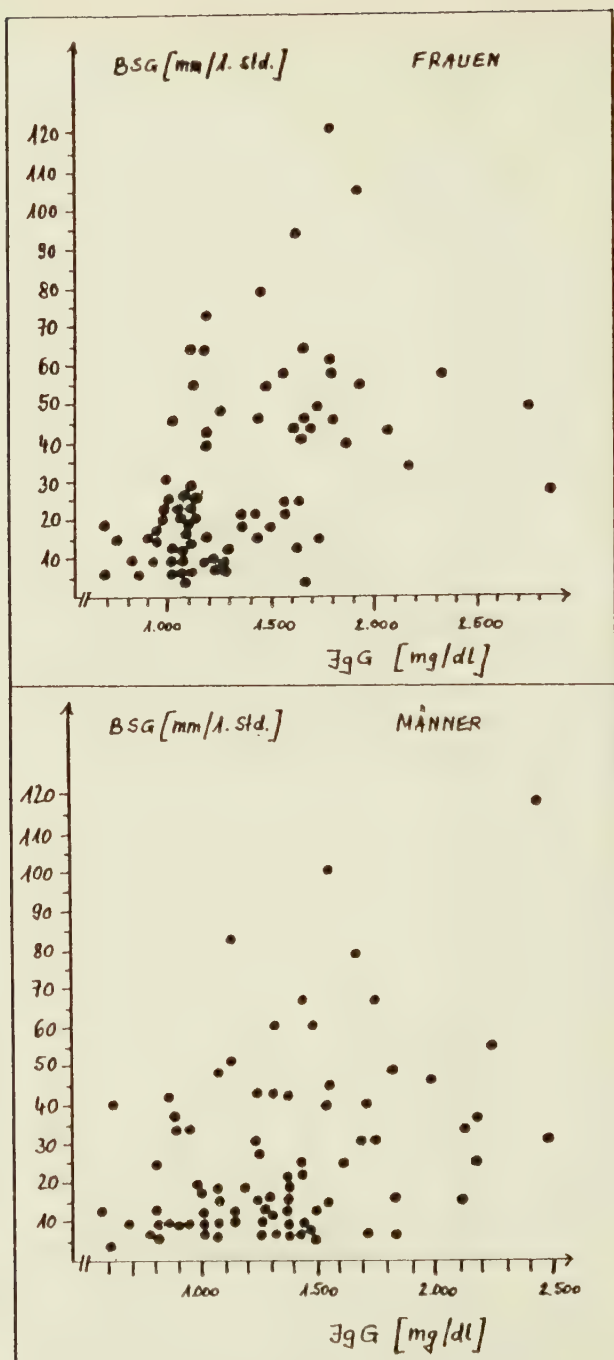


Abb. 27: Korrelation BSG - IgG

a: Frauen, b: Männer

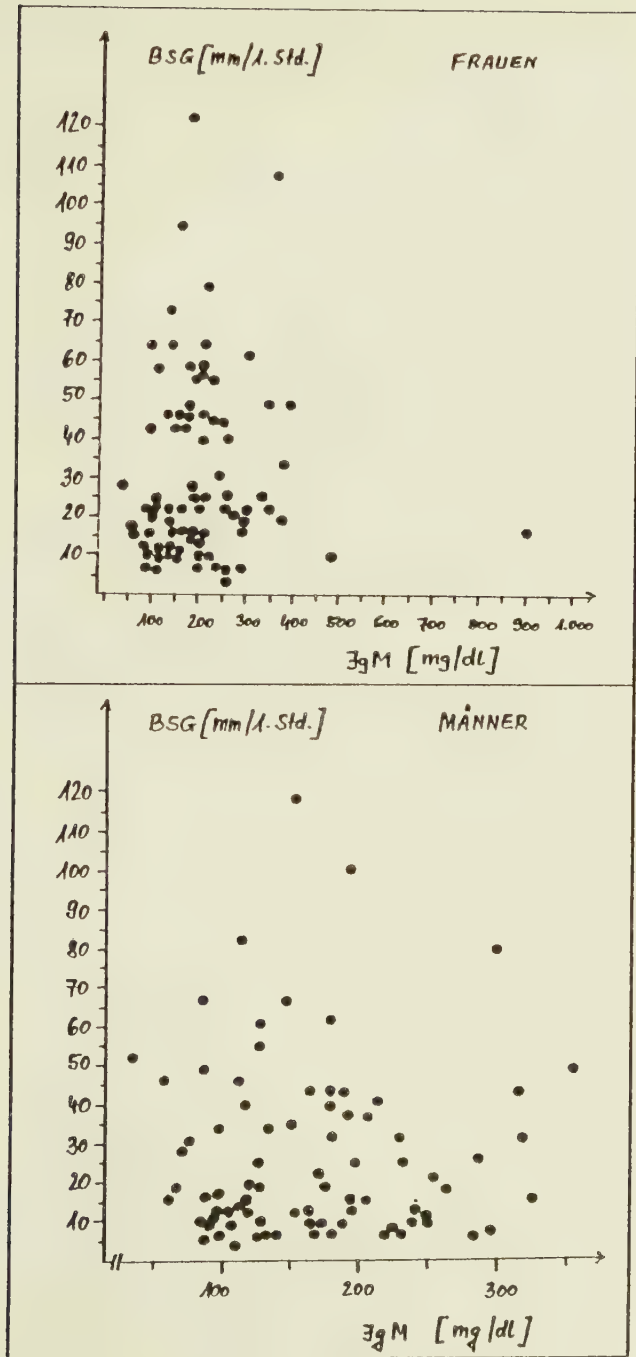


Abb. 28: Korrelation BSG - IgM

a: Frauen, b: Männer

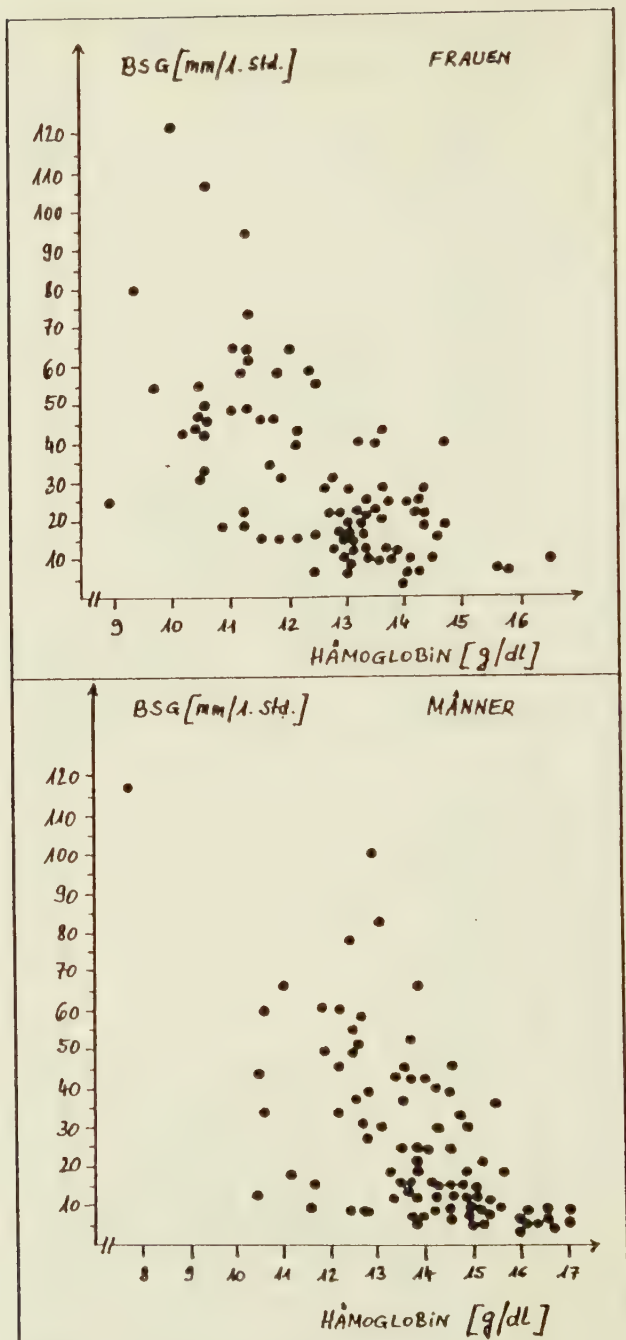


Abb. 29: Korrelation BSG - Hämoglobin

a: Frauen, b: Männer

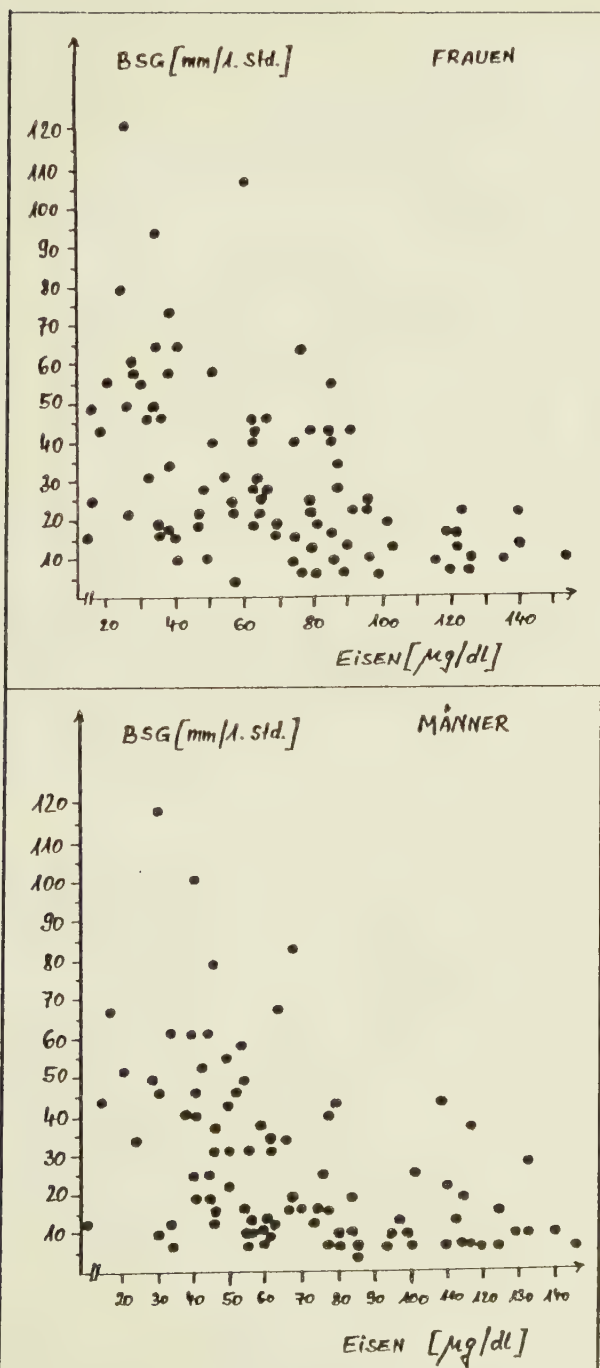


Abb. 30: Korrelation BSG - Eisen

2.) Korrelation des Serumferritins zu Lebensalter und Krankheitsdauer.

Tab. 28 und die Abb. 31 und 32 zeigen, daß zwischen Serumferritin und Lebensalter bzw. Krankheitsdauer keine signifikante Korrelation besteht.

Korrelation	Korrelationskoeffizient	
	Frauen	Männer
Frt - Lj	$r = 0,17$	$r = 0,21$
Frt - Dauer	$r = 0,27$	$r = 0,04$

Tab. 28 : Korrelation des Serumferritins zu Lebensalter und Krankheitsdauer.

3.) Korrelation des Serumferritins zu Parametern des Eisenstoffwechsels und des roten Blutbildes.

Es fand sich keine Beziehung des Serumferritins zu Serumeisen, Hämoglobin und Färbekoeffizient (vgl. Tab. 29 und Abb. 33 - 36).

Korrelation	Korrelationskoeffizient	
	Frauen	Männer
Frt - Fe	$r = 0,17$	$r = 0,14$
Frt - Hb	$r = 0,09$	$r = -0,09$
Frt - Hb _E	$r = 0,09$	$r = 0,19$

Tab. 29 : Korrelation des Serumferritins zu Hämoglobin und Serumeisen.

Lediglich zum Transferrin zeigte das Serumferritin eine negative Korrelation, bei den Frauen ($r = -0,55$ deutlicher als bei den Männern ($r = -0,28$).

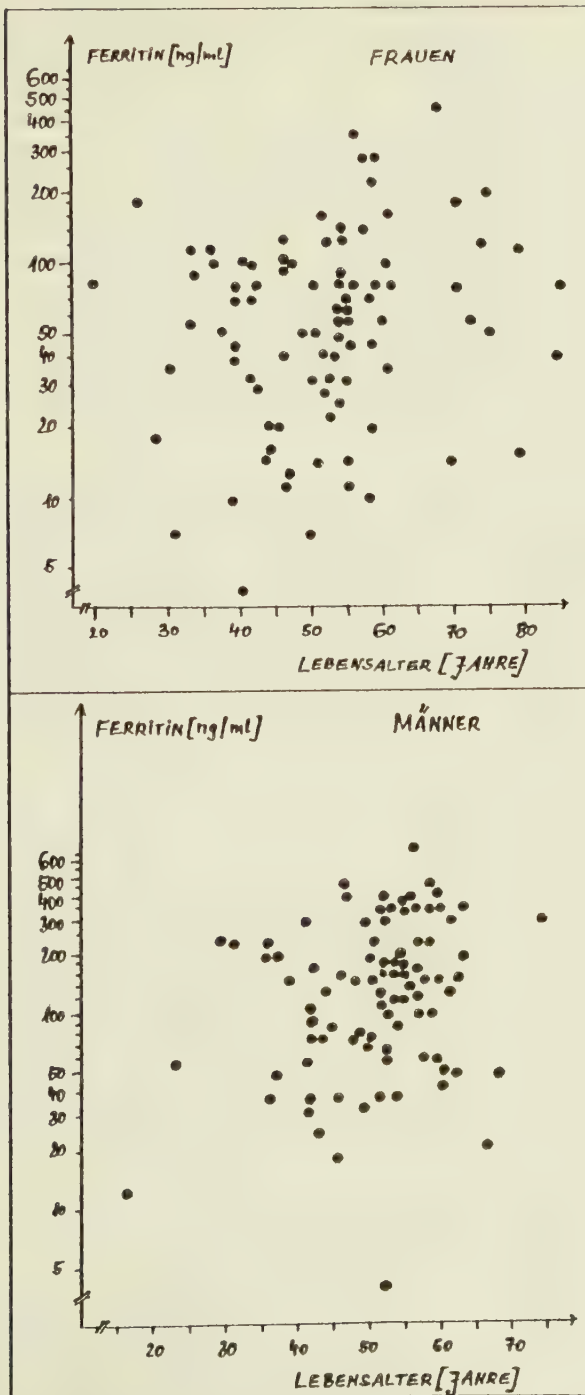


Abb. 31: Korrelation Ferritin - Lebensalter

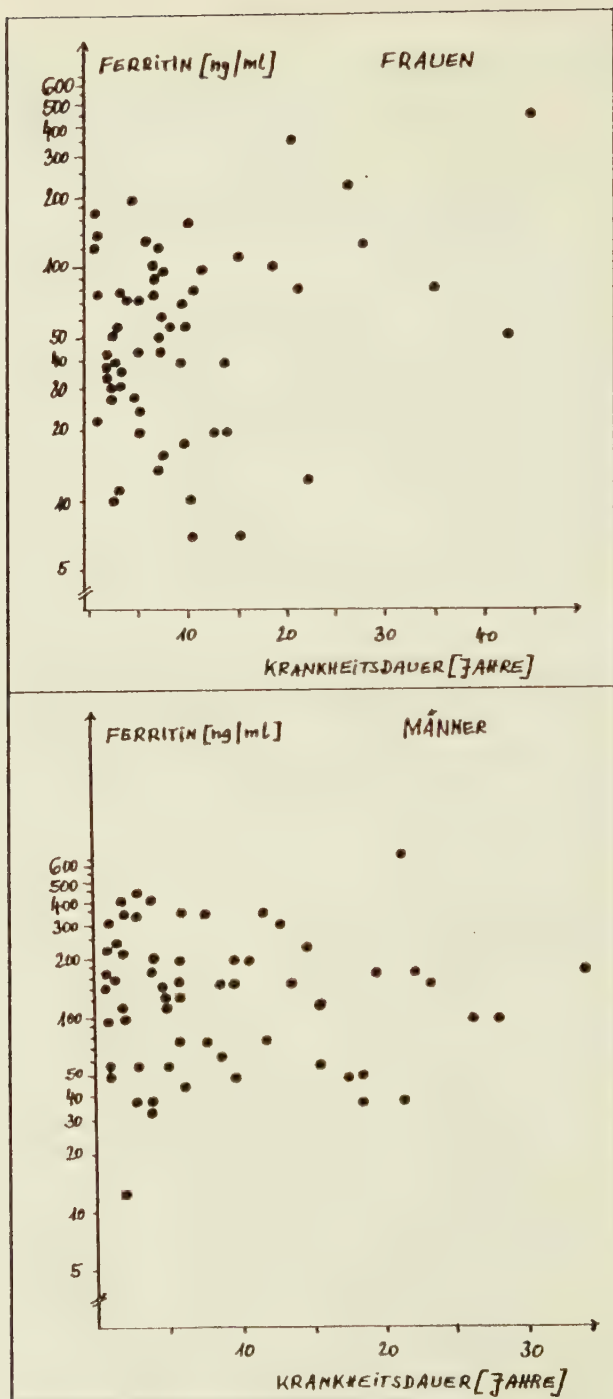


Abb. 32: Korrelation Ferritin - Krankheitsdauer

4.) Korrelation des Serumferritins zu humoralen Entzündungsparametern.

Während die BSG gut zu anderen Entzündungsparametern korreliert (s.o.), zeigt das Serumferritin keine Beziehung zu einer der genannten Größen (BSG, Thrombozyten, 2- und γ -Globuline, Immunglobuline A, G und M, Rheumafaktor und antinukleäre Faktoren).

Die entsprechenden Korrelationskoeffizienten finden sich in Tab. 30, die Korrelationsdiagramme sind in Abb. 37 - 47 dargestellt.

Korrelation	Korrelationskoeffizienten	
	Frauen	Männer
Frt - BSG	$r = 0,18$	$r = 0,19$
Frt - Tc	$r = 0,03$	$r = 0,01$
Frt - Alpha-2	$r = 0,19$	$r = 0,05$
Frt - Gamma	$r = 0,04$	$r = 0,24$
Frt - IgG	$r = 0,12$	$r = 0,03$
Frt - LTT	$r = 0,21$	$r = 0,33$
Frt - ANF	$r = 0,14$	$r = -0,32$

Tab. 30 : Korrelation des Serumferritins zu humoralen Entzündungsparametern.

5.) Korrelation des Serumferritins zu Cholestaseenzymen

Da bei keinem Patienten eine klinisch faßbare manifeste Leber- oder Gallenwegserkrankung bestand (Vgl. hierzu Kap. IV,9: Serumferritin bei Lebererkrankungen), fand sich keine Korrelation des Serumferritins zu Gamma-GT oder Alkalische Phosphatase (Tab.31, Abb.44 u.45)

Korrelation	Korrelationskoeffizient	
	Frauen	Männer
Frt - γ GT	$r = -0,02$	$r = 0,15$
Frt - AP	$r = -0,05$	$r = -0,12$

Tab. 31 : Korrelation des Serumferritins zu Cholestase-

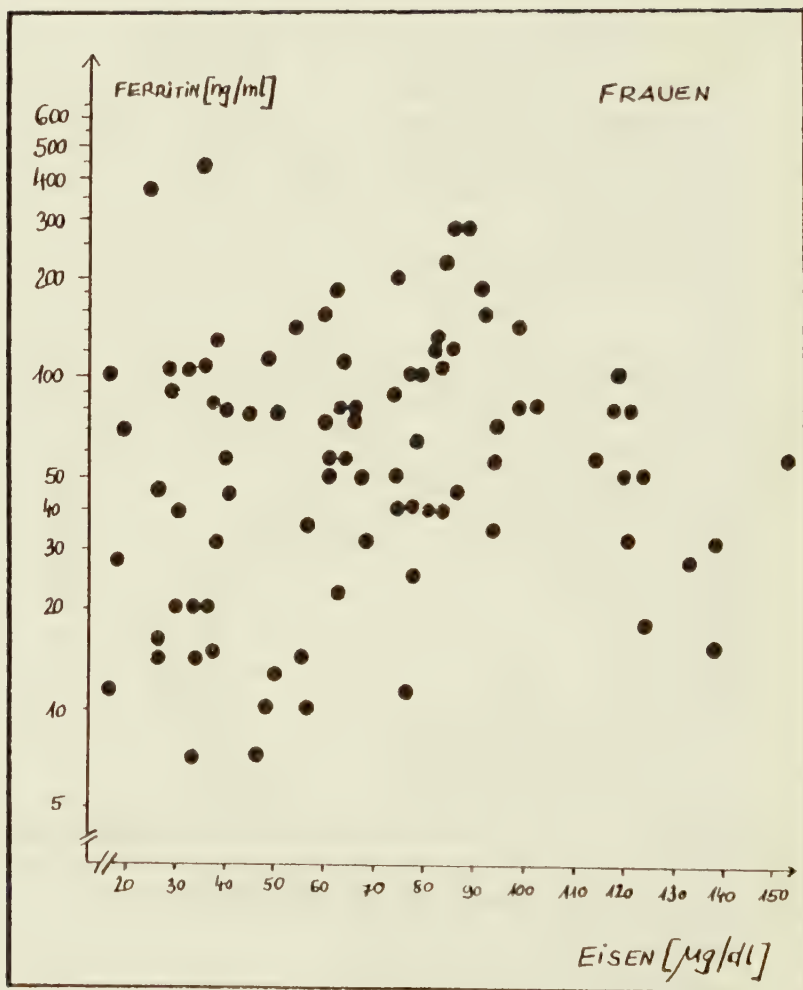


Abb. 33 a : Korrelationsdiagramm Ferritin - Eisen (Frauen)

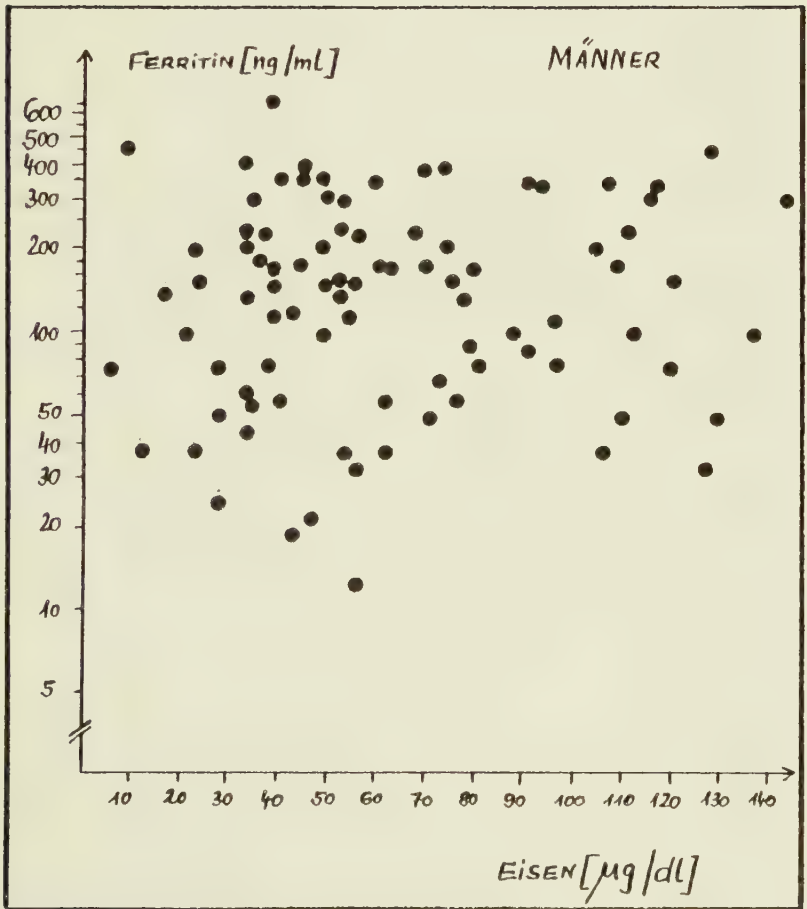


Abb. 33 b: Korrelationsdiagramm Ferritin - Eisen (Männer)

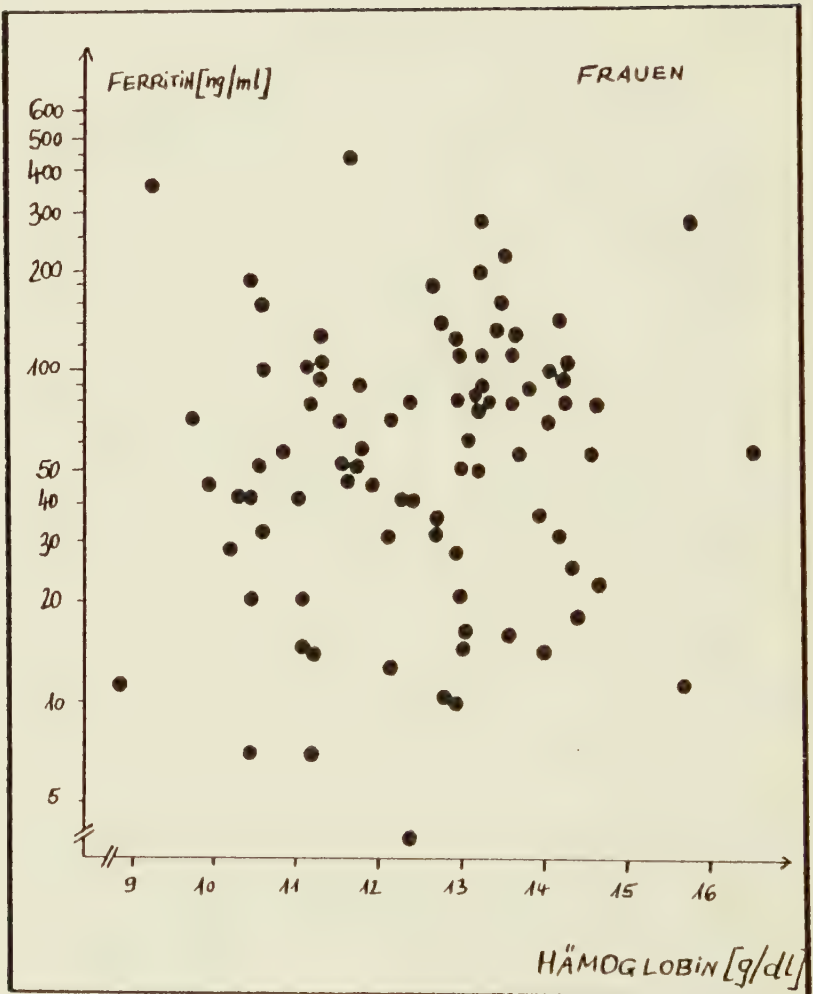


Abb. 34 a: Korrelationsdiagramm Ferritin -Hämoglobin (Frau)

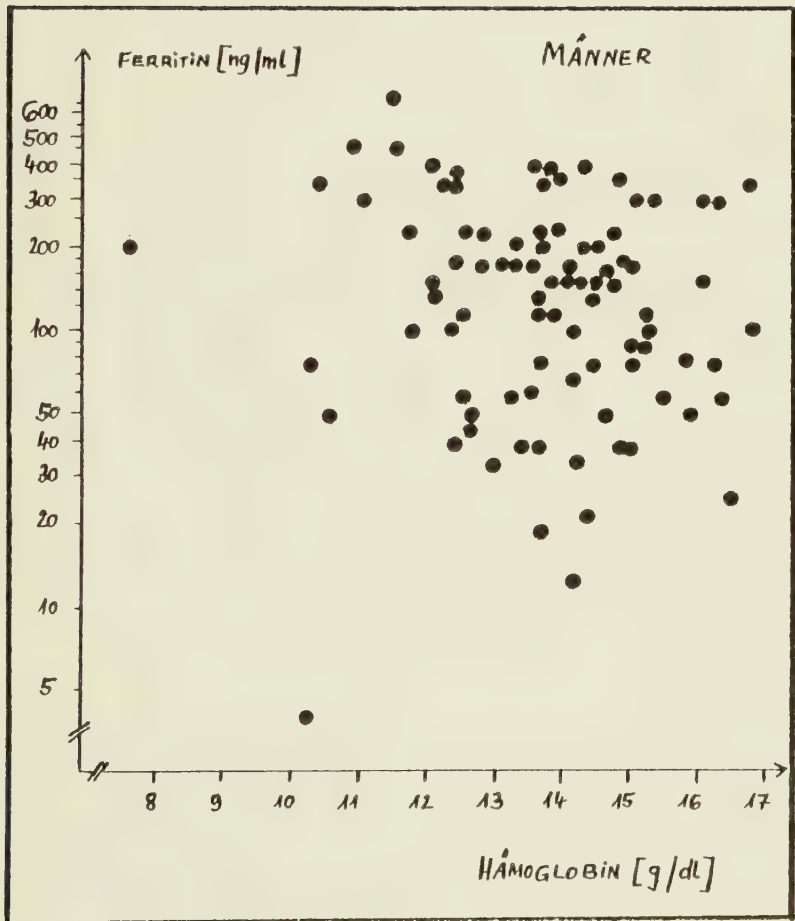


Abb. 34 b: Korrelationsdiagramm Ferritin - Hämoglobin
(Männer)

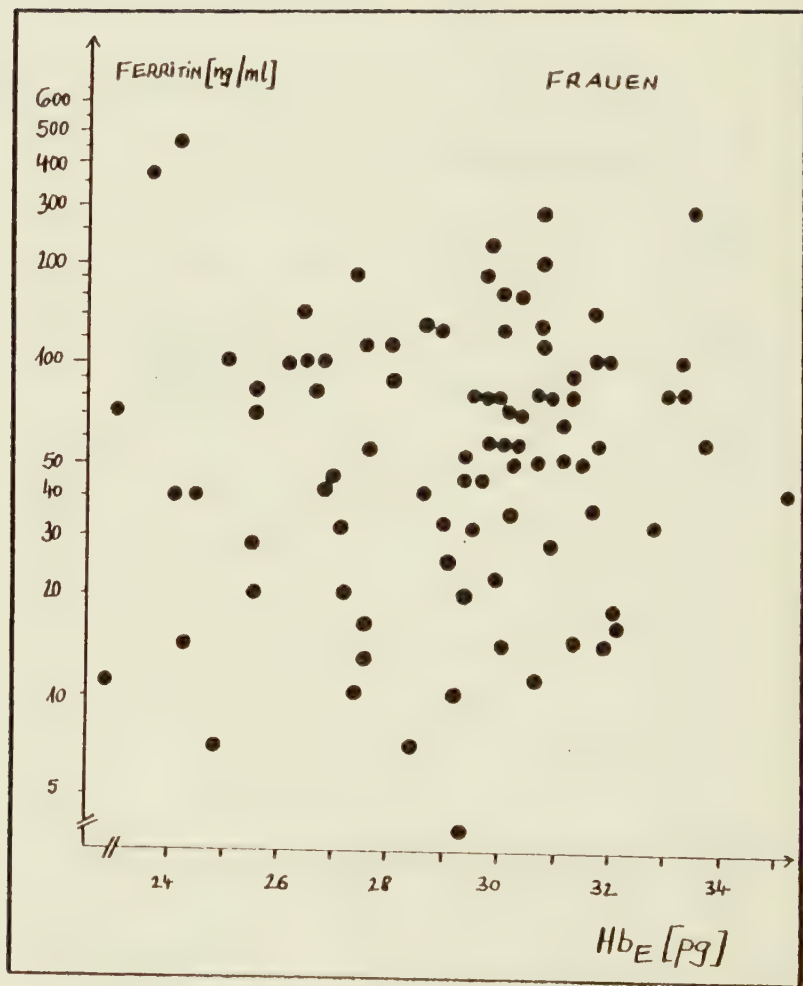


Abb. 35 a : Korrelationsdiagramm Ferritin - Färbekoeffizient
(Frauen)

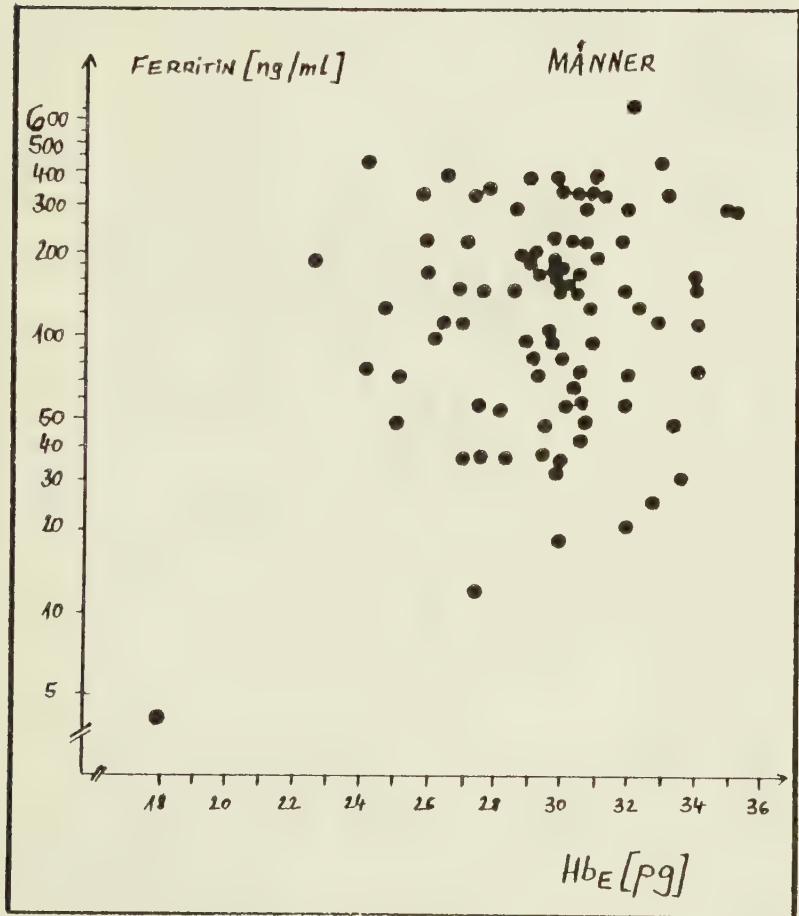


Abb. 35 b: Korrelationsdiagramm Ferritin - Färbekoeffizient
(Männer)

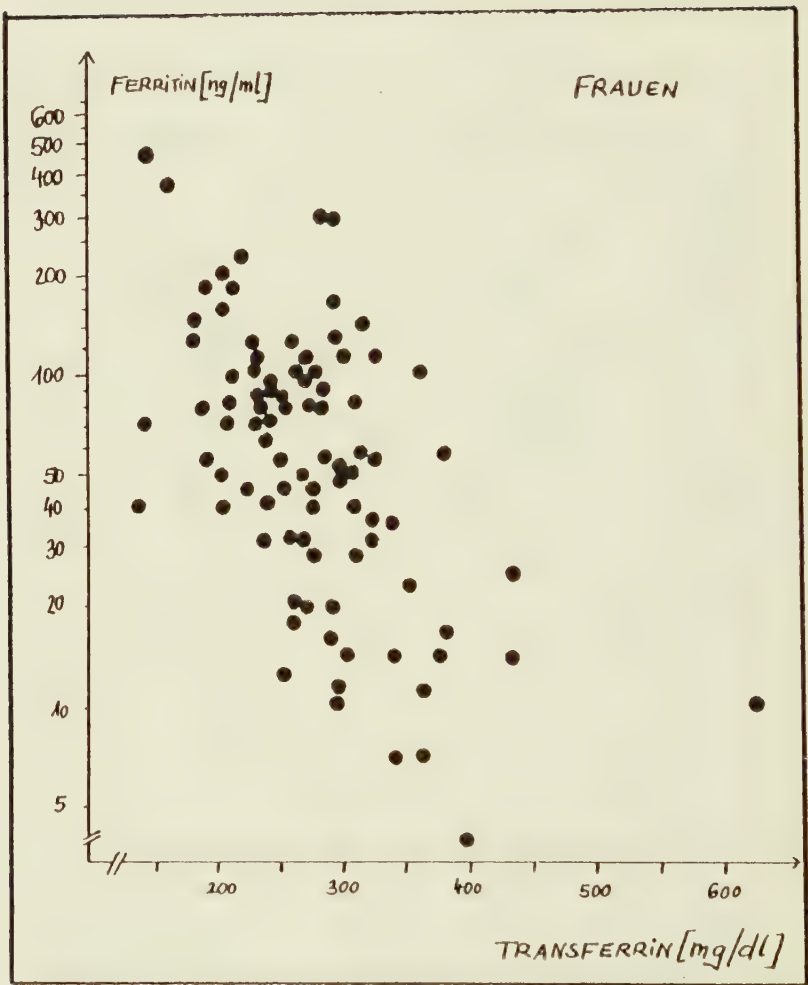


Abb. 36 a: Korrelationsdiagramm Ferritin - Transferrin
(Frauen)

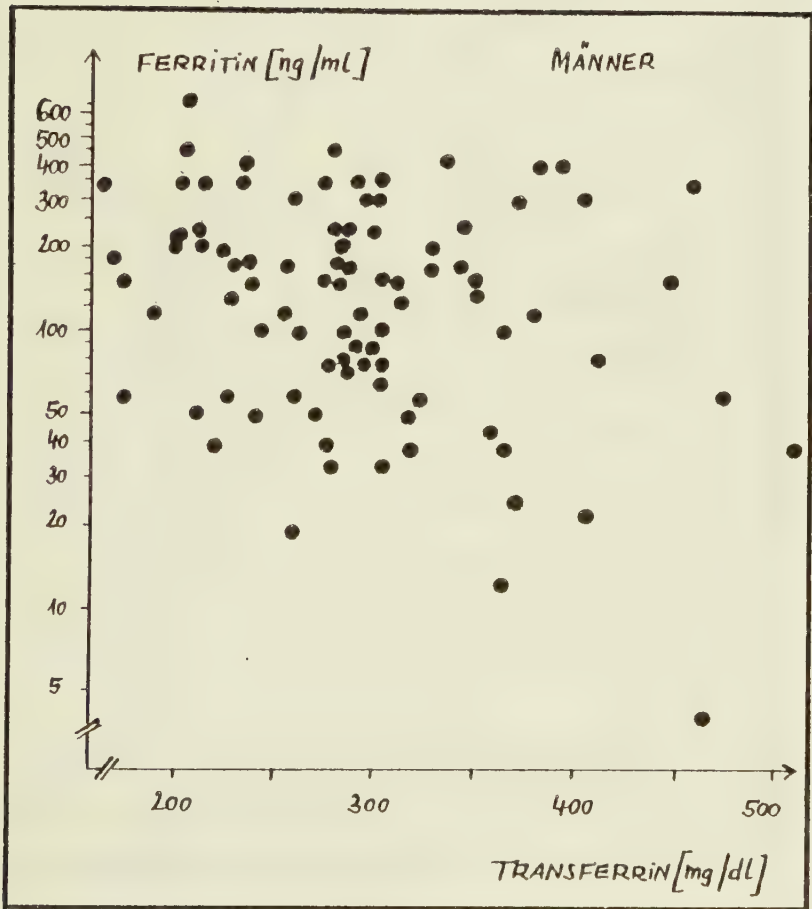


Abb. 36 b: Korrelationsdiagramm Ferritin - Transferrin
(Männer)

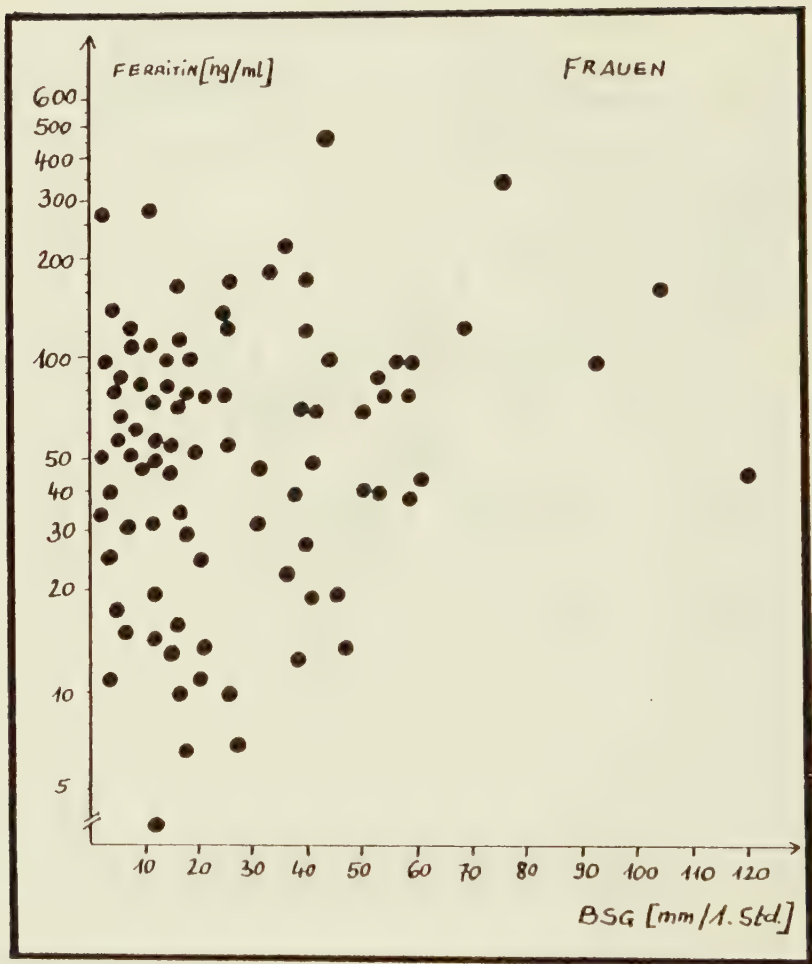


Abb. 37 a: Korrelationsdiagramm Ferritin - BSG (Frauen)

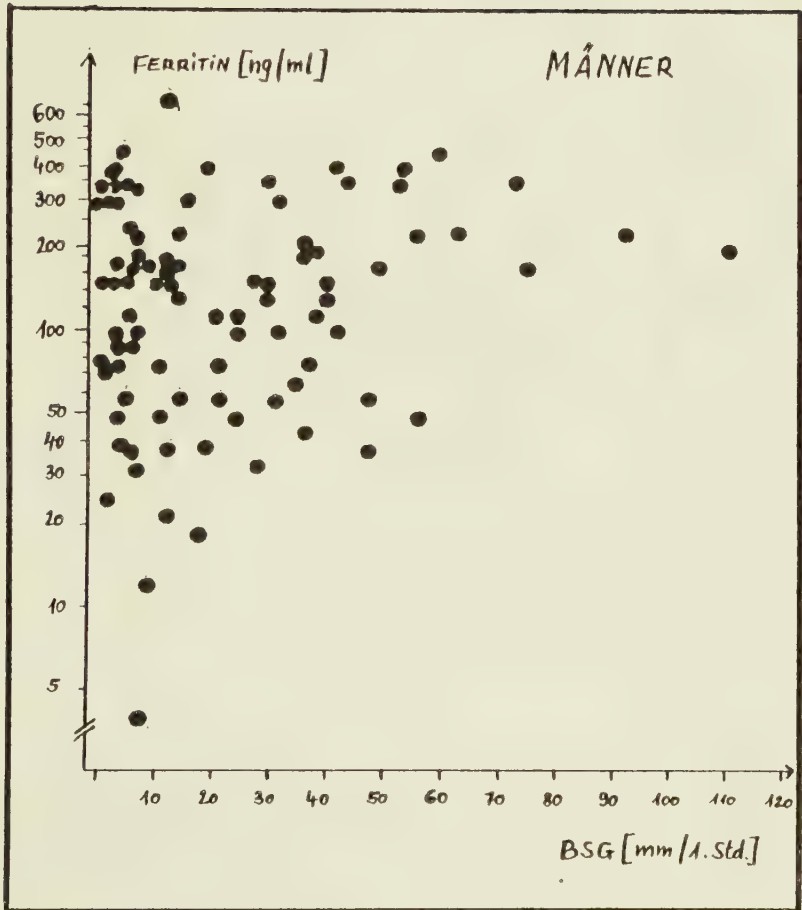


Abb. 37 b: Korrelationsdiagramm Ferritin - BSG (Männer)

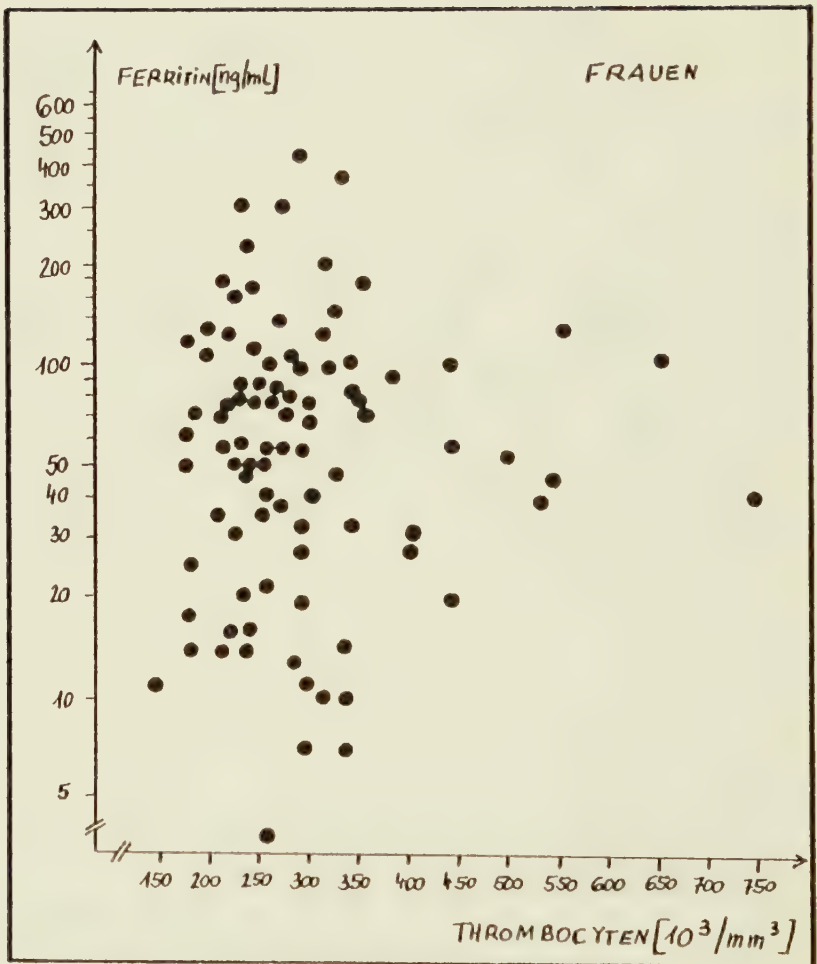


Abb. 38 a: Korrelationsdiagramm Ferritin - Thrombozyten
(Frauen)

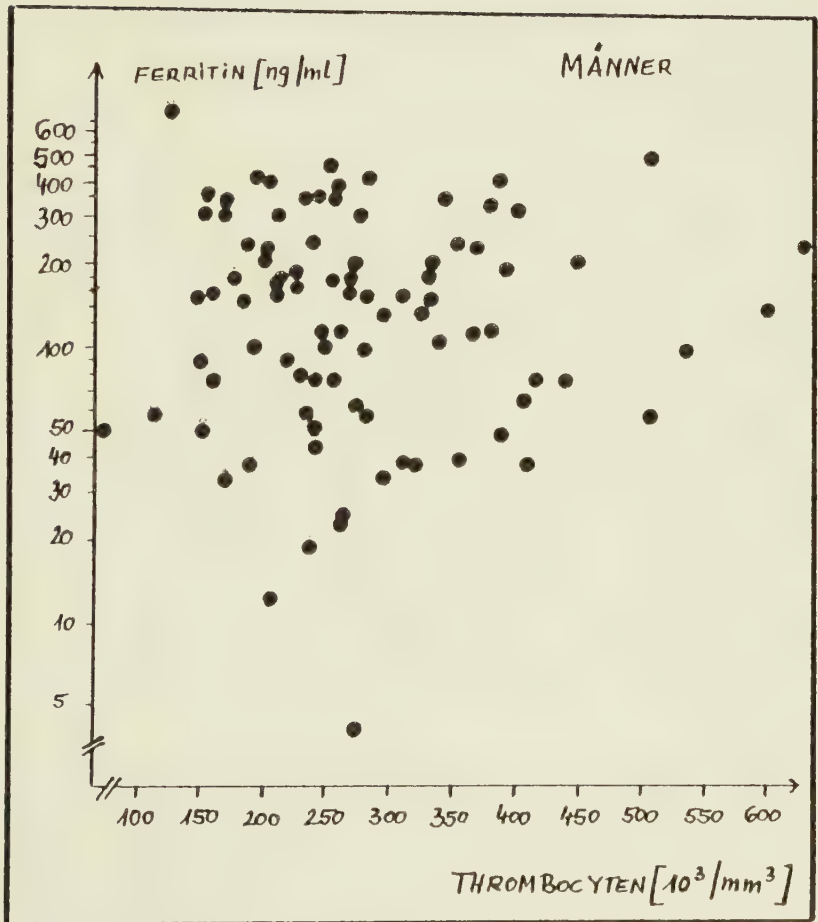


Abb. 38 b: Korrelationsdiagramm Ferritin - Thrombozyten
(Männer)

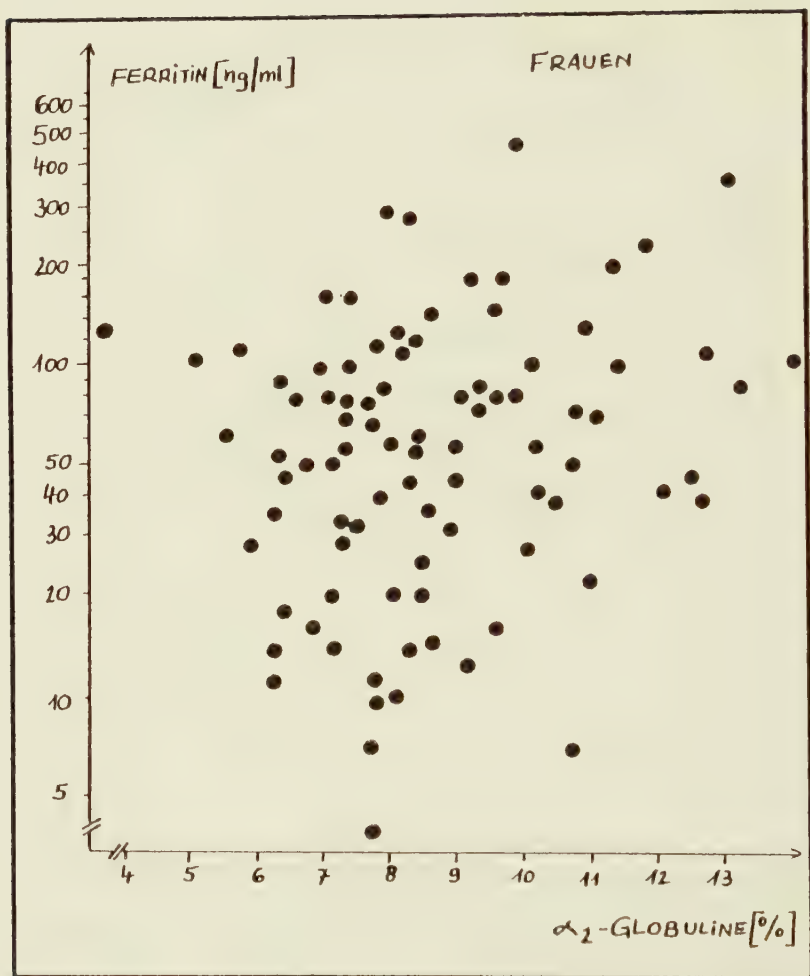


Abb. 39 a: Korrelationsdiagramm Ferritin - Alpha-2-Globuline
(Frauen)

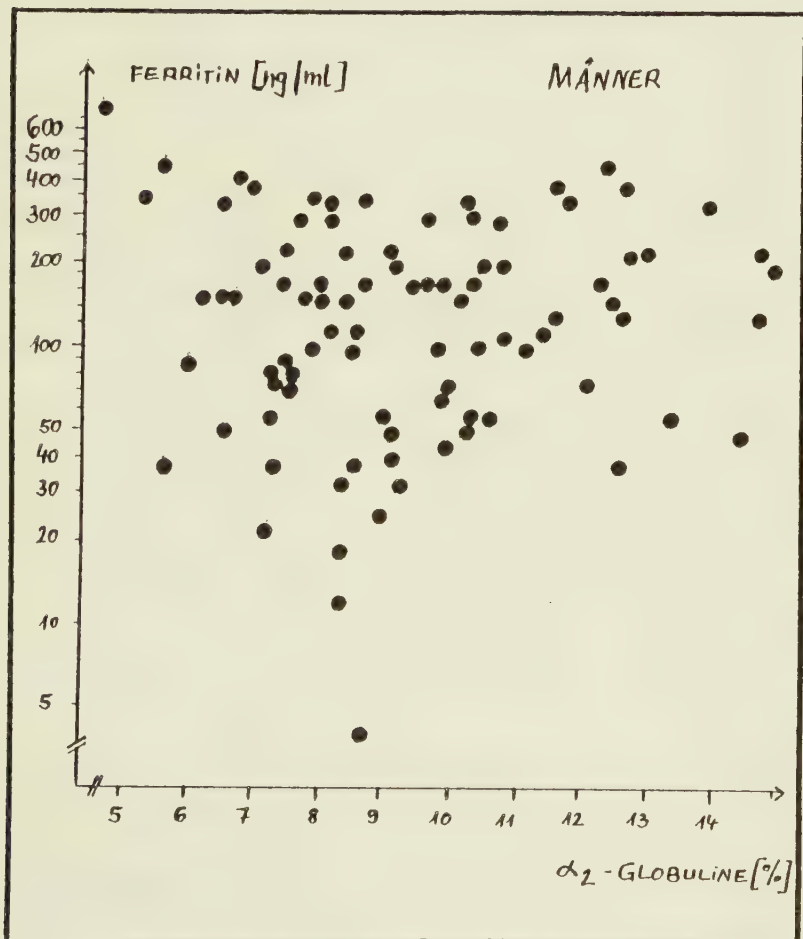


Abb. 39 b: Korrelationsdiagramm Ferritin - Alpha-2-Globuline
(Männer)

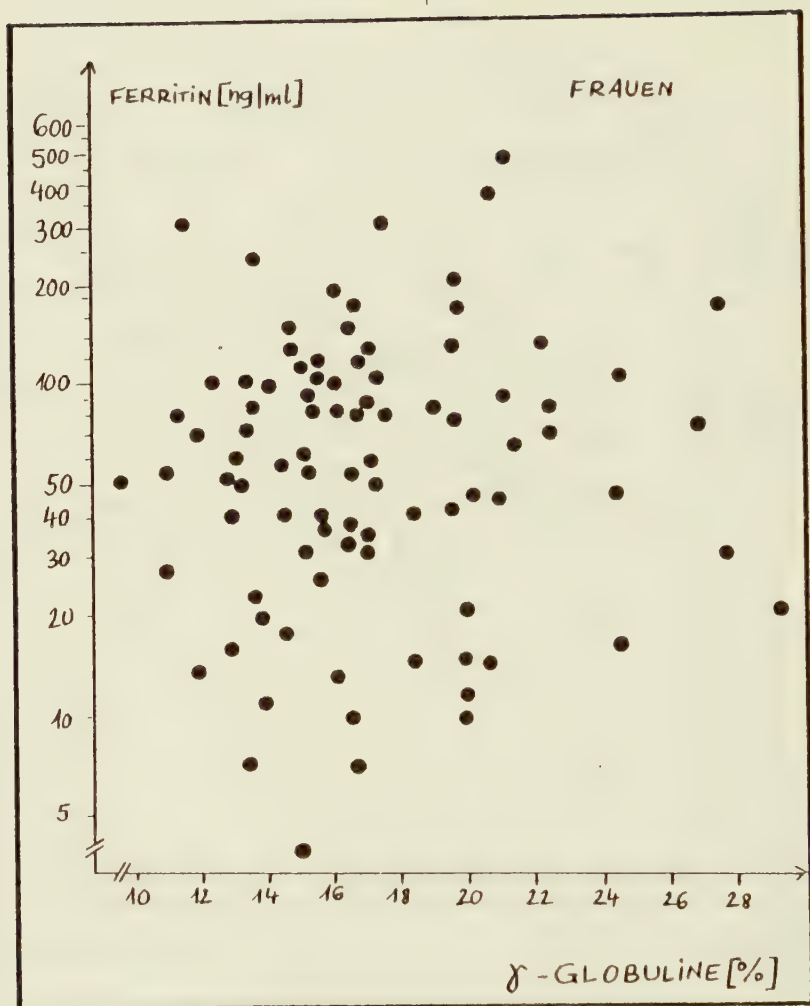


Abb. 40 a: Korrelationsdiagramm Ferritin - Gammaglobuline
(Frauen)

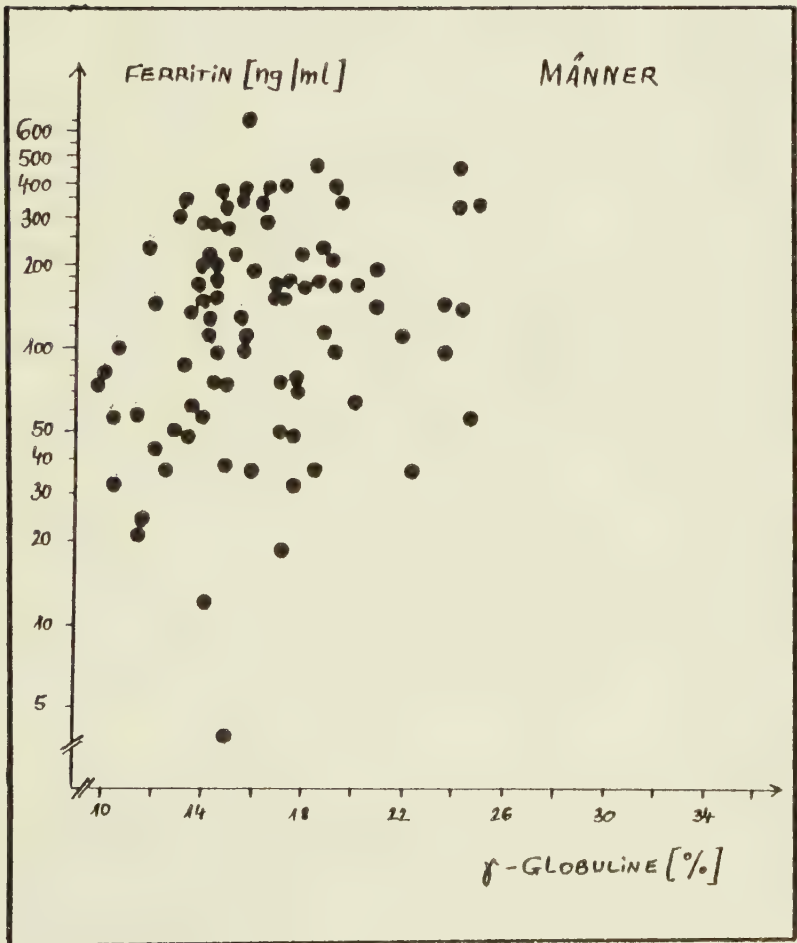


Abb. 40 b: Korrelationsdiagramm Ferritin - Gammaglobuline
(Männer)

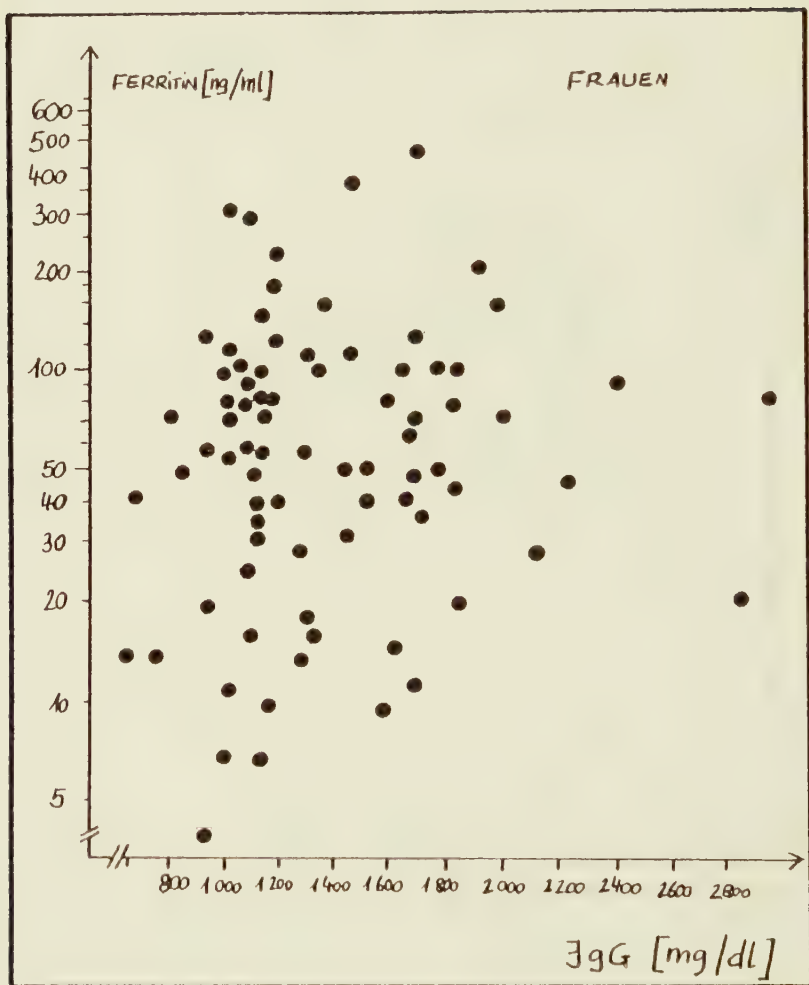


Abb. 41 a: Korrelationsdiagramm Ferritin - IgG (Frauen)

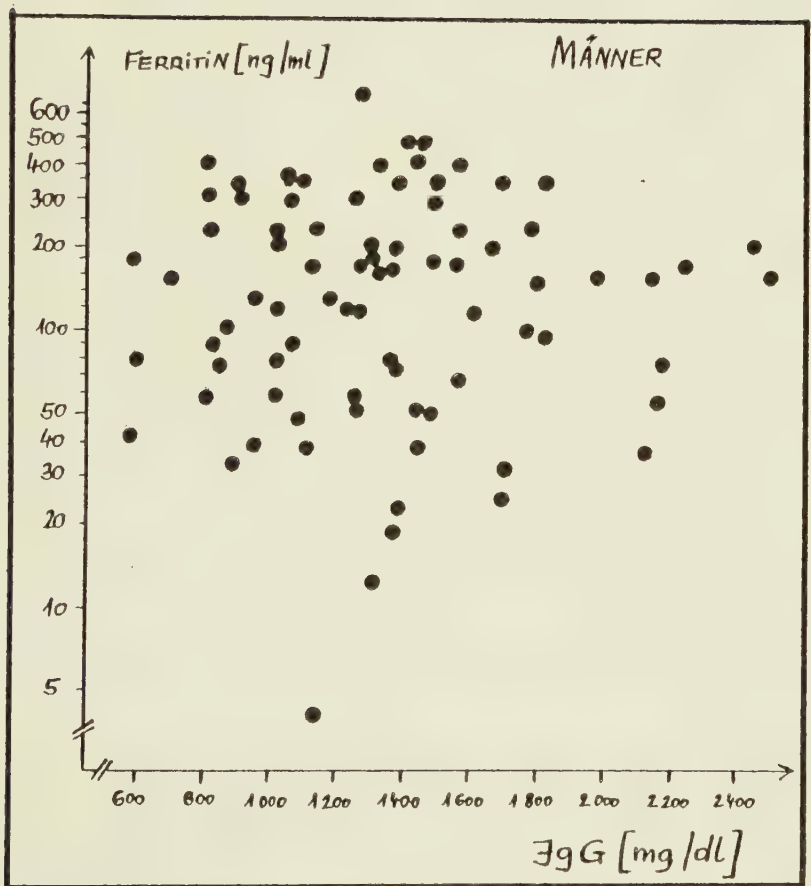


Abb. 41 b: Korrelationsdiagramm Ferritin - IgG (Männer)

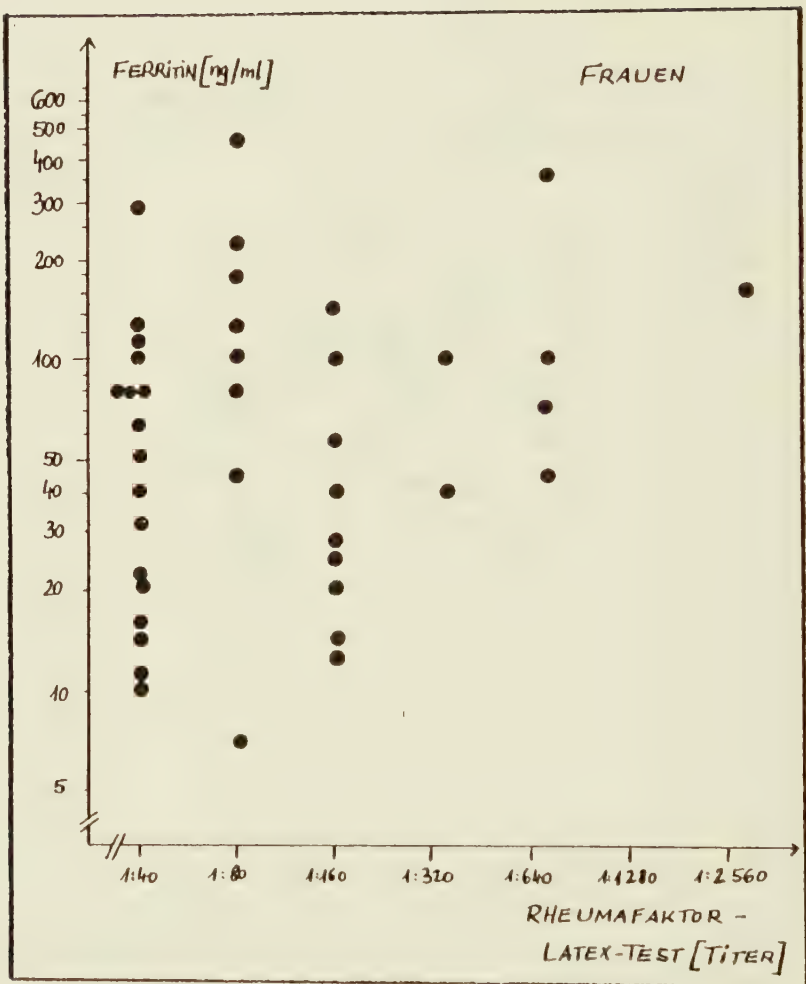


Abb. 42 a: Korrelationsdiagramm Ferritin - Rheumafaktor
(Frauen)

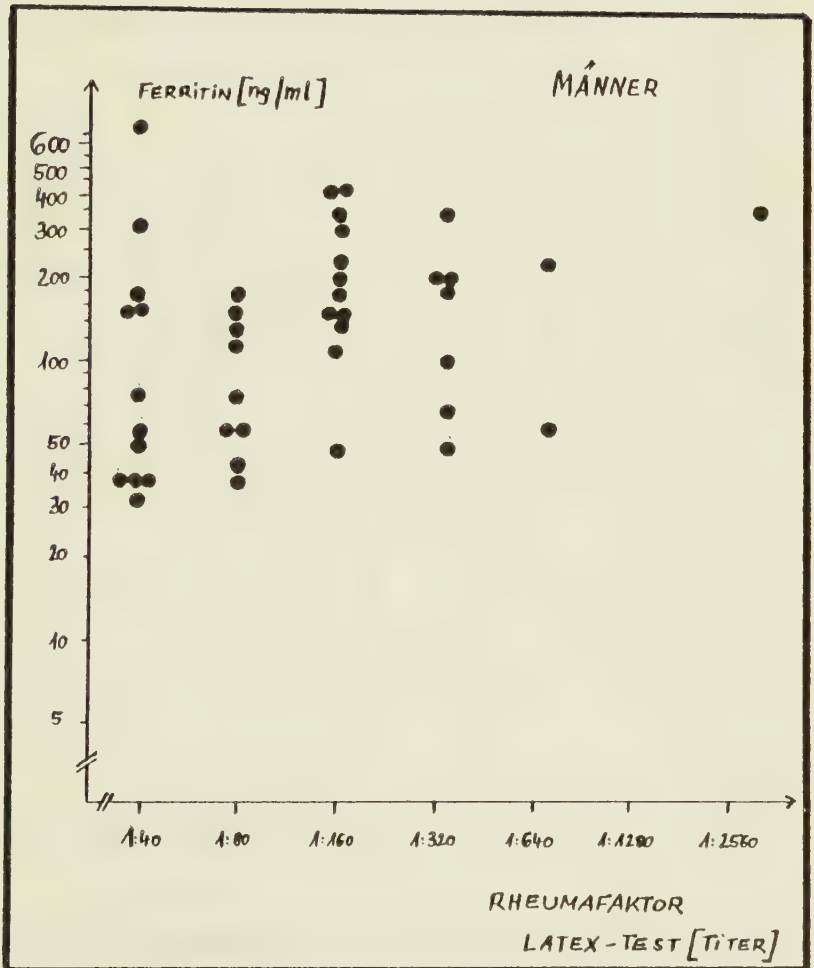


Abb. 42 b: Korrelationsdiagramm Ferritin - Rheumafaktor
(Männer)

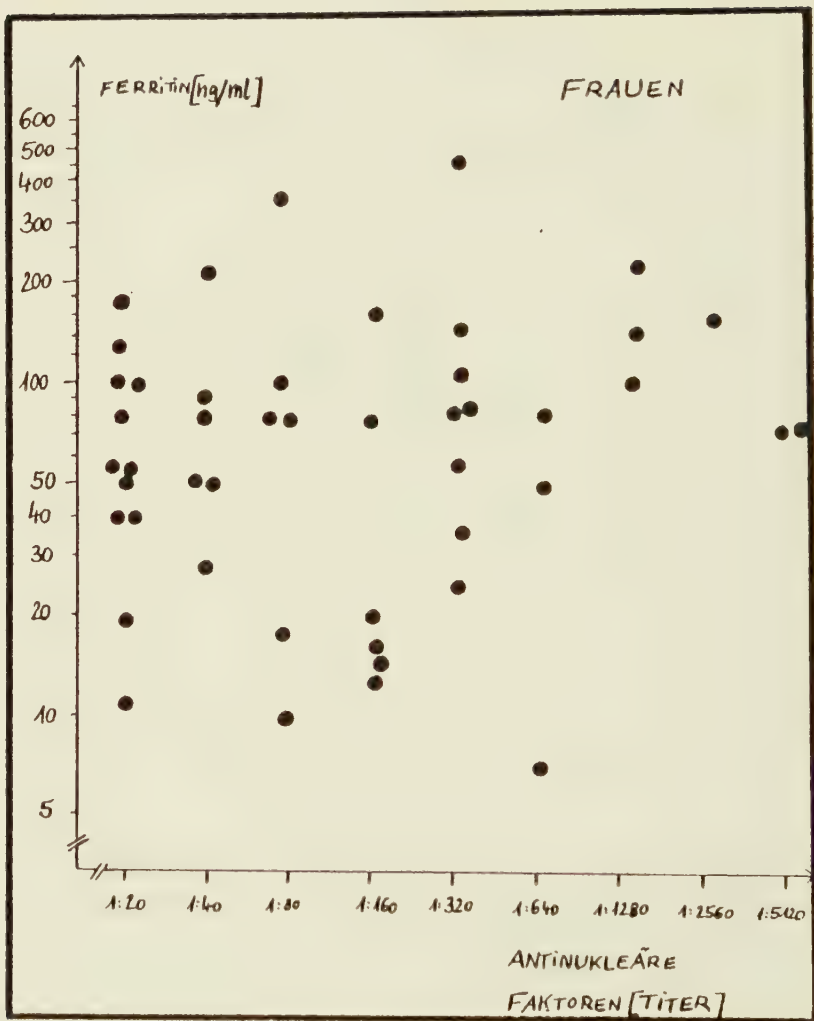


Abb. 43 a: Korrelationsdiagramm Ferritin - Antinukleäre Faktoren
(Frauen)

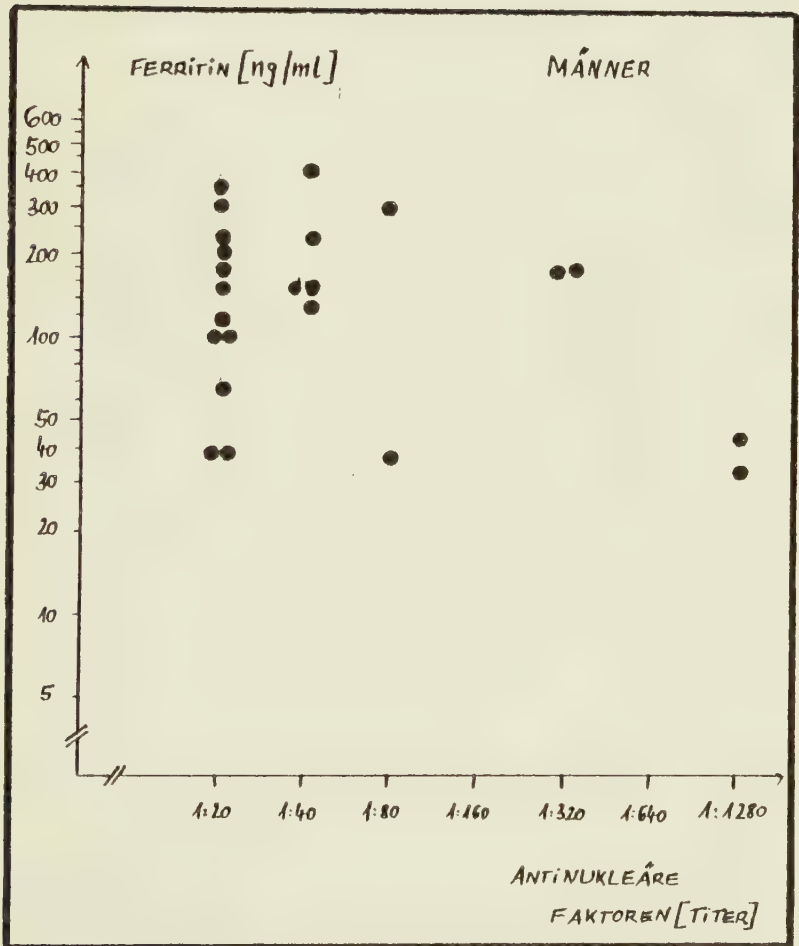


Abb. 43 b: Korrelationsdiagramm Ferritin - Antinukleäre Faktor
(Männer)

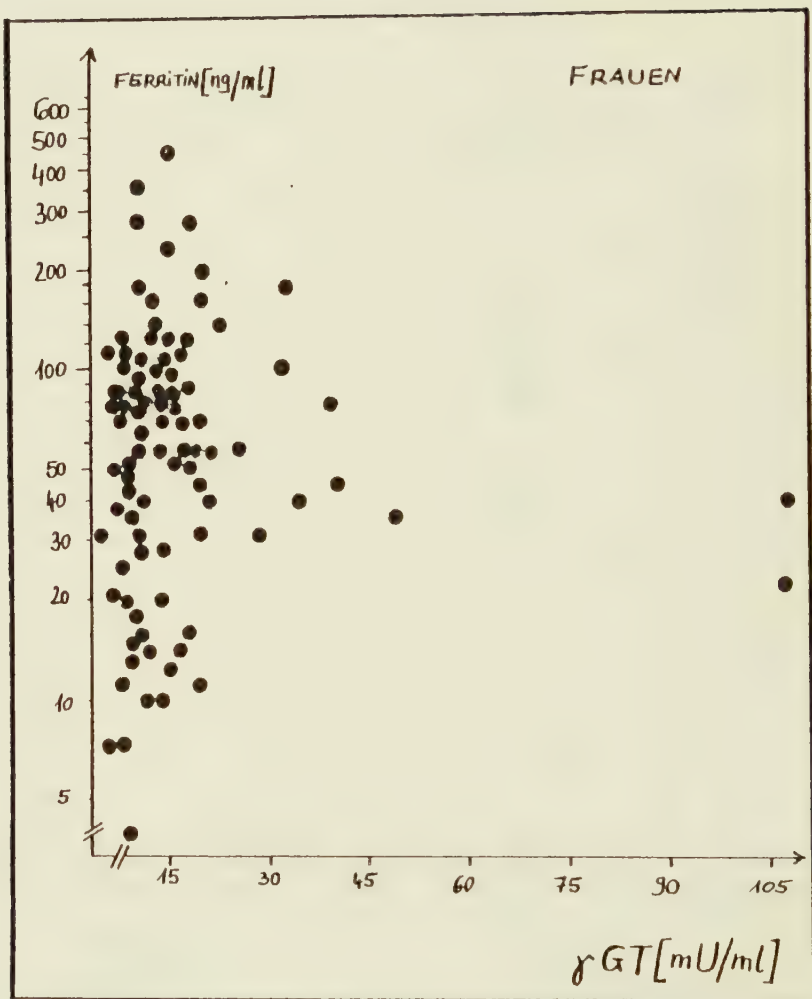


Abb. 44 a: Korrelationsdiagramm Ferritin - γ GT (Frauen)

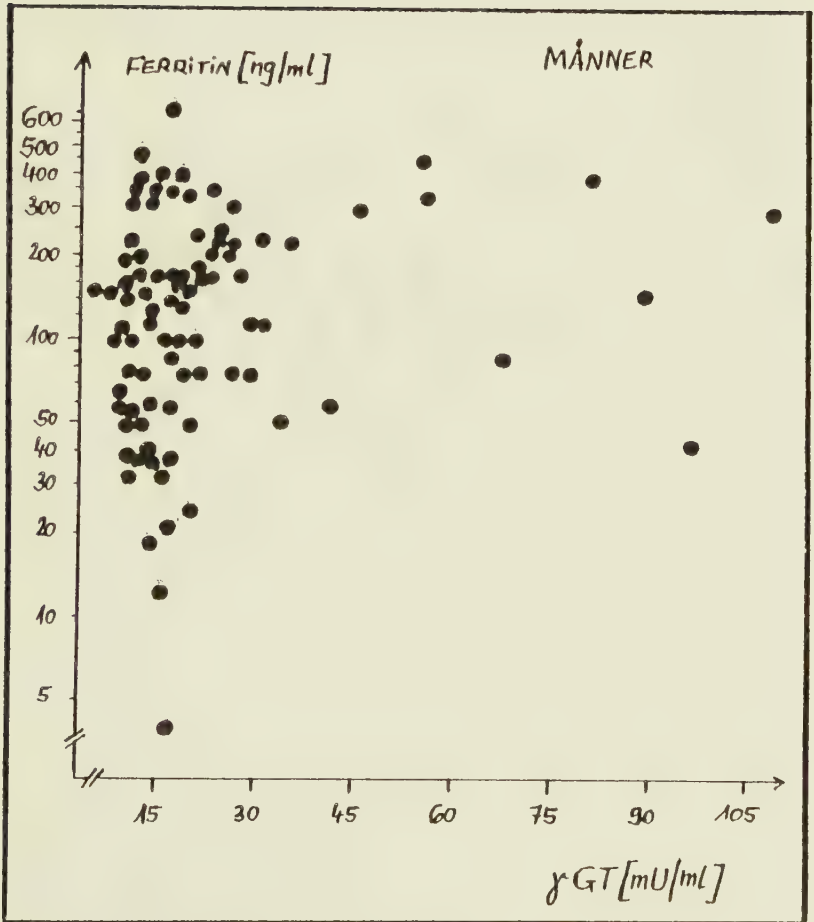


Abb. 44 b: Korrelationsdiagramm Ferritin - γ GT (Männer)

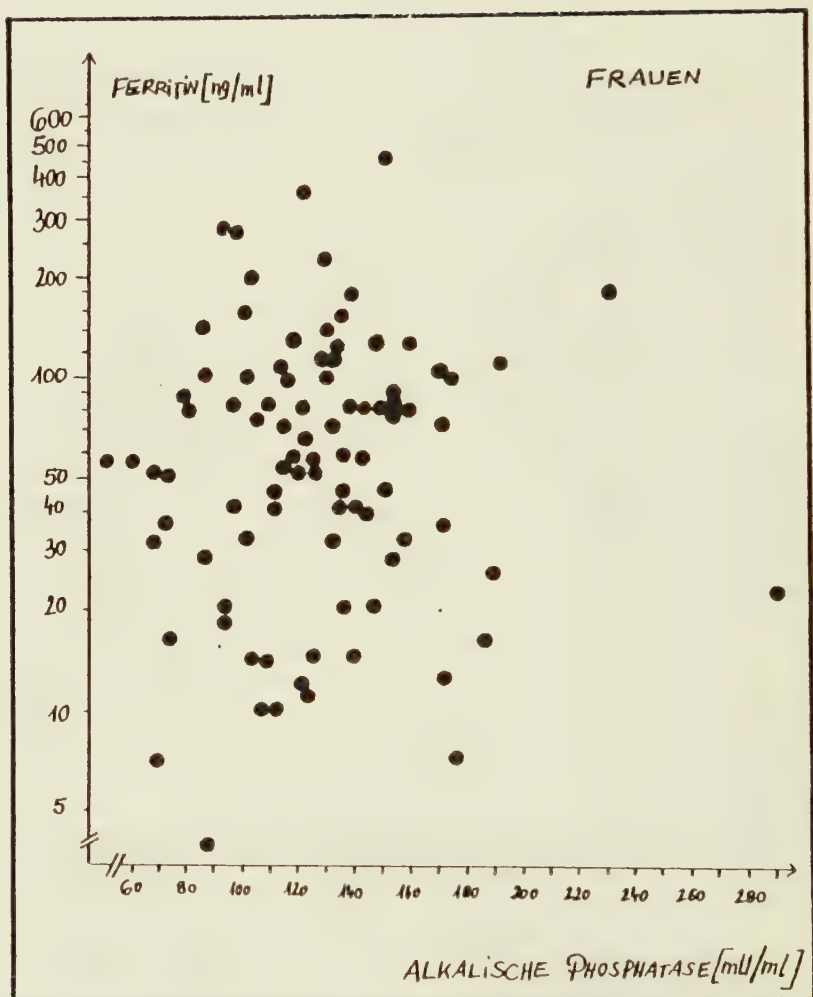


Abb. 45 a: Korrelationsdiagramm Ferritin - Alkalische Phosphatase
(Frauen)

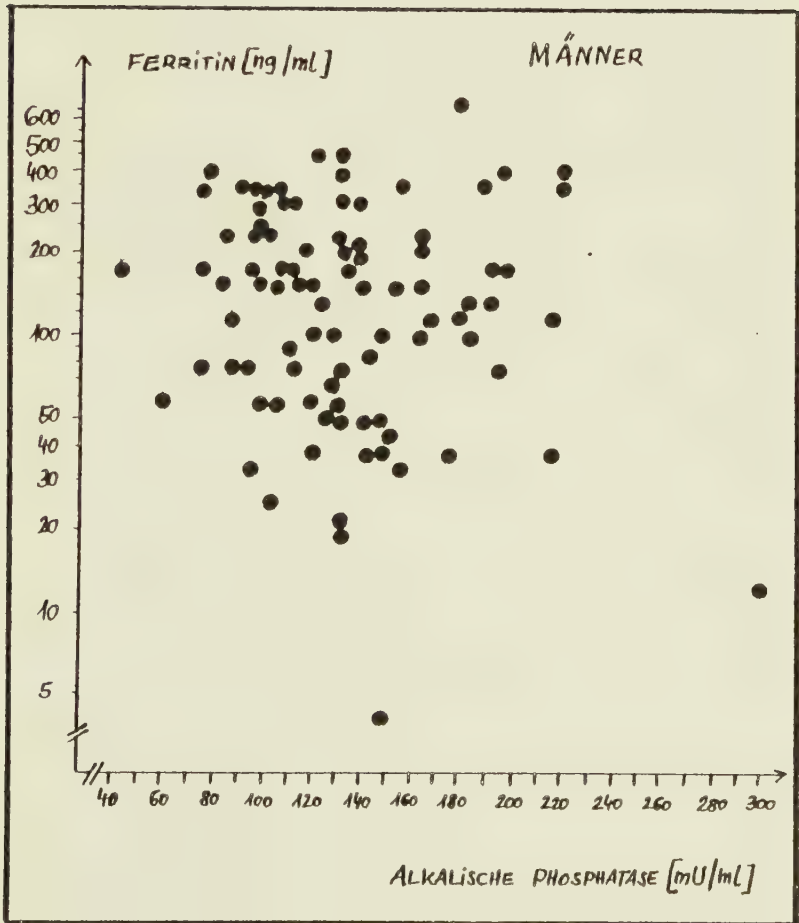


Abb. 45 b: Korrelationsdiagramm Ferritin - Alkalische Phosphatase
(Männer)

D. DISKUSSION

1.: DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die bei chronischer Polyarthrits so häufige Hypoferrämie (Sideropenie) und Anämie mit Hilfe des Serumferritinspiegels in Eisenmangel und entzündungsbedingte Eisenverschiebung zu differenzieren. Die parallele Abklärung des Eisenhaushalts durch eine andere Methode (Knochenmarkseisenfärbung, Radioeisenbestimmungen, Phlebotomien) wäre wünschenswert gewesen, war aber aus organisatorischen Gründen bei unseren Patienten nicht möglich. Es muß daher auf die in der Literatur gut belegte Korrelation des Serumferritins zum Speichereisen verwiesen werden. Diese enge Beziehung besteht sowohl in der Normalbevölkerung (3, 9, 16, 21, 26, 45, 46, 56, 57, 61, 95) als auch unter den Bedingungen einer chronischen Polyarthrits (6, 32, 82).

Die Häufigkeit von Anämie und Hypoferrämie lag in unserem Krankengut bei etwa 20 - 30% (Kontrollgruppen und weniger aktive chronische Polyarthrits). Dies deckt sich mit den Angaben in der Originalliteratur (32, 40, 55, 74) und in Standardwerken (5, 10, 20, 35, 73, 81, 85). Auch das in der Gruppe der aktiven chronischen Polyarthrits unabhängig vom Geschlecht auf 60% ansteigende Vorkommen stimmt mit der rheumatologischen Fachliteratur überein.

In der weiblichen und männlichen Kontrollgruppe sind die Ursachen (Eisenmangel - Eisenverschiebung) gleichmäßig verteilt, ebenso in der Untergruppe der Patientinnen mit weniger aktiver c.P. Bei männlichen Patienten mit weniger aktiver c.P. hingegen überwiegt die Eisenverschiebung durch Entzündung. Identisch ist

das Auftreten einer Begleitanämie bei hochaktiver c.P.: 18 von 30 Frauen bzw. 19 von 30 Männern. Daß die Gesamthäufigkeit der Anämie bei Frauen etwas höher liegt, geht auf Konto des bei Frauen häufigeren Eisenmangels.

Die von G. SPITZ-SCHERHOLZ (83) beschriebene Altersabhängigkeit des Serumferritinspiegels wurde von uns nicht beobachtet. Der Grund liegt in der unterschiedlichen Probandenauswahl. Die o.g. Autorin verglich zwei unterschiedlich alte Kollektive (16-35 Jahre und 55-88 Jahre), unsere Probanden lagen mit 50 ± 11 Jahren genau in der Mitte.

Die Verlässlichkeit der BSG als Einteilungskriterium in "aktive" und "weniger aktive" chronische Polyarthritiden konnte durch gute Korrelationen zu anderen Parametern der humoralen Entzündlichkeit nachgewiesen werden.

Die erhebliche Geschlechtsdifferenz der Serumferritinwerte konnte von uns bestätigt werden, die Werte lagen bei männlichen Kontrollpersonen etwa doppelt so hoch wie bei den weiblichen (111 bzw. 56 ng/ml).

Von einigen Autoren wurden bei chronischer Polyarthritiden zum Teil signifikant höhere Serumferritinkonzentrationen gemessen als in Vergleichsgruppen (32, 36, 70, 79, 82), obwohl ferrokinetische Untersuchungen daraufhinzuweisen schienen, daß auch der Eisenmangel bei c.P.-Patienten etwas häufiger vorkommt. (occulte Blutverluste durch Antirheumatika ?) (79, 82). - Diese Diskrepanz wurde mit einer "unspezifischen" Erhöhung des Ferritinspiegels durch aktive Entzündungen erklärt. - Im Gegensatz hierzu lagen die Werte bei beiden Geschlechtern in den Untergruppen mit weniger aktiver c.P. etwas unter der Kontrollgruppe, die Werte bei aktiver c.P. etwas darüber. Die Unterschiede sind wegen der breiten Überlappung schon der einfachen Standardabweichungen so augenscheinlich nicht signifikant, daß keine Signifikanztests durchgeführt wurden.

Die bereits bekannte negative Korrelation des Serumferritins zum Transferrin konnte auch von uns beobachtet werden, allerdings mit relativ niedrigen Korrelationskoeffizienten ($r = -0,55$ bei Frauen, $r = -0,28$ bei Männern).

11. SCHLUSSFOLGERUNGEN

1.) Serumferritin - eine Entscheidungshilfe bei der Eisensubstitution?

Die Korrelation des Serumferritins zum Füllungszustand der Eisendepots wird von keinem der zitierten Autoren bestritten, wenn man vergleichbare Probandengruppen jeweils für sich betrachtet, z.B. Normalpersonen (16, 23, 31, 69, 91), Blutspender (9, 26) oder c.P.-Patienten (6, 32, 82).

Einige Autoren (24, 80, 87) wiesen allerdings daraufhin, daß die Mittelwerte bei entzündlicher Aktivität durchweg höher lagen als bei Normalkollektiven. Ein Ferritinwert von beispielsweise 50 ng/ml bei einem Gesunden wäre demnach nicht mit 50 ng/ml bei einem c.P.-Patienten vergleichbar. Man könnte sagen, daß die Korrelation des Serumferritins zu den Eisenspeichern auch bei c.P. erhalten bleibt, allerdings von einer höheren Ausgangsebene aus.

Das Schema in Abb. 46 soll diesen Sachverhalt veranschaulichen.

HEINRICH (50) folgerte aus eigenen mit ferrokinetischen Methoden vergleichenden Untersuchungen, daß unterhalb von 27 ng/ml ein Eisenmangel als gesichert, oberhalb von 100 ng/ml als ausgeschlossen gelten kann.

Wir selbst haben keine Unterschiede zwischen dem Serumferritin bei Gesunden und bei c.P.-Kranken gefunden.

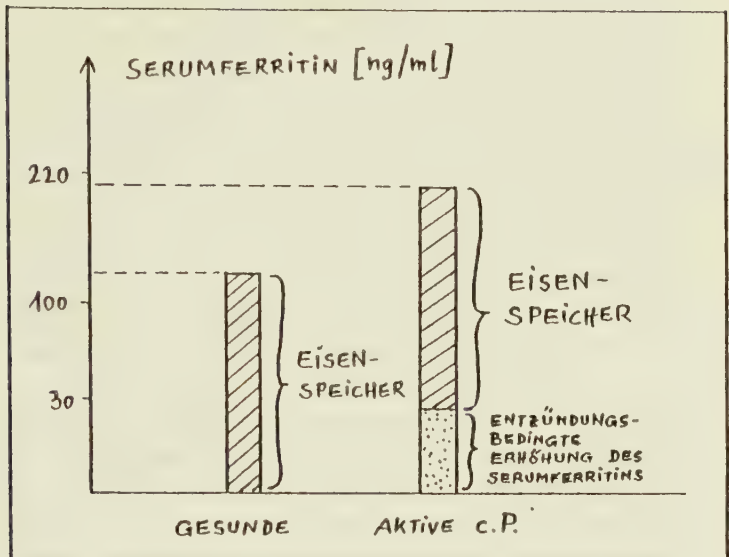


Abb. 46 : Entzündungsbedingte Ferritinspiegel-
erhöhung bei erhaltengebliebener Korre-
lation zu den Eisenspeichern (s. Text).

Trotzdem erscheint es sinnvoll, die Serumferritin-
konzentration in drei Bereiche aufzuteilen:

- Sicherer Eisenmangel : Serumferritin < 30 ng/ml
- Fraglicher Eisenmangel: Serumferritin 30-100 ng/ml
- Kein Eisenmangel : Serumferritin > 100 ng/ml

Mit diesen Einschränkungen ist die Serumferritinbe-
stimmung eine gute Entscheidungshilfe für die Eisen-
substitution.

2.) Serumferritin - ein weiteres Akute-Phase-Protein?

Bei Entzündungen treten schon normalerweise vorhandene Proteine in höherer Konzentration auf (Fibrinogen, Haptoglobin, Coeruloplasmin, α 2-Makroglobulin u.a.) oder werden in der "akuten Phase" überhaupt erst nachweisbar (z.B. CRP) (54, 88, 89, 90). In der zeitlichen Folge einer entzündlichen Reaktion korrelieren sie gut mit den klassischen Entzündungsparametern (BSG, Alpha-2-Globuline, Immunglobuline A und G, Serumeisen), reagieren allerdings schneller.

Da in der vorliegenden Arbeit keine Korrelation des Serumferritins zu den genannten Entzündungsparametern gefunden wurde (Korrelationskoeffizienten 0,01 bis 0,19), kann - zumindest indirekt - geschlossen werden, daß sich das Serumferritin weder wie ein Entzündungsparameter noch wie ein Akute-Phase-Protein verhält. Eine fehlende Abhängigkeit des Serumferritins von CRP, Haptoglobin und Coeruloplasmin wurde bereits von HARTMANN und MÜLLER (36) festgestellt.

Eine Klärung der zum Teil bei chronischer Polyarthrit und anderen Entzündungen, ganz ausgeprägt bei Leukosen erhöhten Serumferritinwerte wird erst möglich sein, wenn die bislang nur wissenschaftlichen Labors vorbehaltene Bestimmung von Isoferritinen für den Kliniker verfügbar wird.

E. Z U S A M M E N F A S S U N G

An 180 Patienten - je 90 Frauen und Männer, unterteilt in Untergruppen als Kontrollpersonen, weniger aktive und aktive chronische Polyarthritiden zu je 30 Probanden - wurde das Verhalten des Serumferritinspiegels zu Parametern des roten Blutbildes (Hb, HbE, Eisen, Transferrin), zu Parametern der humoralen Entzündungsaktivität (BSG, Thrombozyten, Elektrophorese, Immunglobuline) und zu immunologischen Phänomenen bei chronischer Polyarthritiden (Rheumafaktor, Antinukleäre Faktoren) untersucht.

Es konnte nachgewiesen werden, daß ein Eisenmangel bei Patienten mit chronischer Polyarthritiden - bei Frauen häufiger als bei Männern - ebenso wie in der Normalbevölkerung vorkommt und daß die mit zunehmender humoraler Entzündlichkeit steigende Frequenz von Hypoferrämie (Sideropenie) und Anämie durch entzündungsbedingte Eisenverschiebung zustande kommt. Die in der einschlägigen Literatur mittlerweile gut belegbare Korrelation des Serumferritins wurde dabei vorausgesetzt.

Eine von vielen Autoren beschriebene unspezifische Erhöhung des Serumferritinspiegels durch entzündliche Prozesse wie die chronische Polyarthritiden wurde bei uns nicht beobachtet, es fand sich kein signifikanter Unterschied der Ferritinkonzentration zwischen Kontrollpersonen zu chronischen Polyarthritikern einerseits noch zwischen Patienten mit weniger aktiver und aktiver chronischer Polyarthritiden andererseits.

Ein Verhalten des Serumferritins wie ein Akute-Phase-Protein oder wie ein Entzündungsparameter ist sehr unwahrscheinlich, da eine Korrelation zu BSG, Thrombozyten, Alpha-2-Globulinen, Gamma-Globulinen,

Immunglobulinen, Rheumafaktor und Antinukleären Faktoren nicht nachgewiesen werden konnte.

Legt man eine Dreibereichsbeurteilung des Serumferritinspiegels - Eisenmangel bei Werten unter 30 ng/ml, sicherer Ausschluß eines Eisenmangels über 100 ng/ml - zugrunde, so ist er eine nützliche und einfache Methode zur Beurteilung der Eisenspeicher. Allerdings verlangt die Ferritinspiegelbestimmung im Vergleich zu den "klassischen" Parametern des Eisenstoffwechsels - Hb, Hb_E, Fe, TEBK - eine n o c h kritischere Würdigung klinischer Begleitumstände.

F. Literaturverzeichnis

1. ADDISON, G.M., M.R. BEAMISH, C.N. HALES,
M. HODGKINS, A. JACOBS, P. LLEWELLIN:
An immunoradiometric assay for ferritin in the
serum of normal subjects and patients with iron
deficiency and iron overload.
J. Clin. Pathol. 25: 326-9, 1972
2. ALFREY, C.P.
Einschränkungen bei der Verwendung des Serumferritin-
assays in der Diagnostik: Differenzierung in Eisen-
mangel- und andere Anämieformen.
in: Serumferritin, Hrgg. J.P. Kaltwasser und E. Werner,
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, S 268-74, 1980
3. ALI, M.A.M., A.W. LUXTON, W.H.C. WALKER:
Serumferritin concentration and bone marrow iron
stores: a prospective study.
Can. Med. Assoc. J. 118 (8): 945-6, 1978
4. BARTELS, U., N. STRANDBERG PEDERSEN, S. JARNUM:
Iron absorption and serum ferritin in chronic
inflammatory bowel disease.
Scand. J. Gastroenterol. 13 (6): 649-56, 1978
5. BEGEMANN, H.:
Praktische Hämatologie.
Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, S. 94-104, 8. Aufl., 1982
6. BENTLEY, D.P., P. WILLIAMS:
Serum ferritin concentration as an index of storage
iron in rheumatoid arthritis.
J. Clin. Pathol. 27: 786-8, 1974

7. BENTLEY, D.P., A. JACOBS:

Accumulation of storage iron in patients treated for iron-deficiency anemia.

Br. Med. J. 2 (5962): 64-6, 1975

8. BIRGEGÅRD, G., R. HÄLLGREN, A. KILLANDER, A. STRÖMBERG, P. WENGE, L. WIDE:

Serum ferritin during infection: A longitudinal study.

Scand. J. Haematol. 21 (4): 333-40, 1978

9. BIRGEGÅRD, G., C. HÜGMAN, A. KILLANDER, L. WIDE:

Serum ferritin levels in male blood donors.

Vox Sang. 34 (2): 65-70, 1978

10. DÜNI, A.:

Die progredient chronische Polyarthrit

in: Klinik der rheumatischen Erkrankungen,

Hrsg. R. Schoen, A. Düni und K. Miehke, Springer-Verlag

Berlin-Heidelberg-New York, S. 139-180, 1970

11. BROWN, E.B.:

Anemia associated with infection and chronic systemic disease

in: Cecil's Textbook of Medicine, ed. P.B. Beeson,

W. Mc Dermott and J.B. Wyngaarden, Saunders Philadelphia-

London-Toronto, p. 1731-3, 15th edition, 1979

12. BROWN, E.B.:

Iron deficiency anemia.

in: Cecil's Textbook of Medicine, ed. P.B. Beeson,

W. Mc Dermott and J.B. Wyngaarden, Saunders Philadelphia-

London-Toronto, p. 1743-51, 15th edition, 1979

13. CAVILL, I., C. RICKETTS, J.A. NAPIER:

Erythropoiesis in the anemia of chronic disease.

Scand. J. Haematol. 19 (5): 509-12, 1977

14. CAVILL, I., C. RICKETTS, J.A. NAPIER, A. JACOBS:
Ferrokinetics and erythropoiesis in man:red cell
production and destruction in normal and anemic subjects.
Br. J. Haematol. 35 (1): 33-40, 1977
15. CAVILL, I., C. RICKETTS:
Erythropoiesis and iron kinetics.
Br. J. Haematol. 38 (4): 433-7, 1978
16. COOK, J.D., D.A. LIPSCHITZ, L.E.M. MILES, C.A. FINCH:
Serum ferritin as a measure of iron stores in normal subjects
Am. J. Clin. Nutr. 27 (7): 681-7, 1974
17. CRAFT, A.W., E.J. EASTHAM, J.I. BELL, K. BRIGHAM:
Serum ferritin in juvenile chronic polyarthritis.
Ann. Rheum. Dis. 36 (3): 271-3, 1977
18. CRAFT, A.W., E.J. EASTHAM, J.I. BELL, K. BRIGHAM:
Serum ferritin in juvenile chronic polyarthritis.
Ann. Rheum. Dis. 36 : 1413, 1977
19. CRICHTON, R.R.:
Ferritin: Struktur und Funktion.
Med. Welt 32 (38): 1401-4, 1981
20. DECKER, J.L., P.H. PLOTZ:
Extraarticular Rheumatoid Disease: Anemia.
in: Arthritis and Allied Conditions, ed. D.J. Mc Carty
and J.L. Hollander, Lea and Febiger, p. 471, 9th edition, 1977
21. DIETZFELBINGER, H.:
Die klinische Bedeutung des Serumferritins.
Med. Klin. 77 (11): 342-7, 1982

22. DREWS, J., J. DÜLLMANN, K. HAUSMANN, R. KRUSE:
Die Serumferritinbestimmung in Diagnostik und Therapie
der Eisenüberladung.
in: Serumferritin, Hrsg. J.P. Kaltwasser und E. Werner,
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, S. 194-205, 1980
23. van EIJK, H.H., N.C. VERHOEF:
Hämatologische Parameter während der Schwangerschaft.
in: Serumferritin, Hrsg. J.P. Kaltwasser und E. Werner,
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, S. 164-79, 1980
24. ELIN, R.J., S.M. WOLFF, C.A. FINCH:
Effect of induced fever on serum iron and ferritin
concentrations in man.
Blood 49 (1): 147-53, 1977
25. FINCH, C.A.:
Why people die of iron poisoning (editorial).
West. J. Med. 125 (4): 311-2, 1976
26. FINCH, C.A., J.D. COOK, R.F. LABBE, M. CULALA:
Effect of blood donation on iron stores as evaluated
by serum ferritin.
Blood 50 (3): 441-7, 1977
27. FRENKEL, E.P., R.G. SHEEHAN, M.J. NEWTON:
Diagnostischer Wert der Serumferritinbestimmung bei der
chronischen Infektanämie.
in: Serumferritin, Hrsg. J.P. Kaltwasser und E. Werner,
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, S. 211-24, 1980
28. FRICK, P.:
Hypochrome Anämien.
in: Innere Medizin in Praxis und Klinik, Hrsg. H. Hornbostel,
W. Kaufmann und W. Siegenthaler, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart
S. 11.9-14, 2. Aufl. 1977

29. FRICK, P.:

Eisenmangelanämie.

in: Klinische Pathophysiologie, Hrsg. W. Siegenthaler,
Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, S. 472-4, 4. Aufl. 1979

30. GASSEL, W.D.:

Anämien durch Aplasien der Erythropoese und bei Tumorkra
Med. Welt 32 (38): 1420-3, 1981

31. GÜLINER, E.:

Die Bedeutung der Anämien in Gynäkologie und Geburtshilf
Med. Welt 32 (38): 1413-5, 1981

32. GRAYSON, M.F., G. TAMAGNINI, S. HOUSSAIN:

Serum ferritin in rheumatoid arthritis.

Ann. rheum. dis. 36 (3): 282, 1977

33. HALLIDAY, J.W., A.M. RUSSO, J.L. COWLISHAW, L.W. POWELL:

Serum ferritin in diagnosis of hemochromatosis. A study
of 43 families.

Lancet 2 (8039): 621-4, 1977

34. HALLIDAY, J.W., U. MACK, L.W. POWELL:

Duodenal ferritin content and structure: relationship
with body iron stores in man.

Arch. Intern. Med. 138 (7): 1109-13, 1978

35. HARRIS, E.D.:

Rheumatoid Arthritis: The Clinical Spectrum.

Extraarticular complications of rheumatoid arthritis.

in: Textbook of Rheumatology, ed. W.N. Kelley, E.D. Har

S. Ruddy and C.B. Sledge, Saunders Philadelphia-London-
Toronto, p. 952, 1981

36. HARTMANN, A., W. MÜLLER:
Der Ferritinspiegel bei der chronischen Polyarthrit.
Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol. 7: 535-7, 1981
37. HAUSMANN, K., J. DREWS, R. TRAMPE, I. WEDEKIND,
E. GÜLTNER, R. KRUSE, J. DÜLLMANN:
Die Serumferritinbestimmung in der Diagnostik des
Eisenmangels.
in: Serumferritin, Hrsg. J.P. Kaltwasser und E. Werner,
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, S. 104-123, 1980
38. HEILMANN, E.:
Pathogenese der Anämie bei rheumatischen Erkrankungen.
Mat. Med. Nordm. 33: 49-53, 1981
39. HEILMANN, E., H. KELLER:
Rationelle Diagnostik des Eisenmangels.
Med. Lab. 34 (5): 125-7, 1981
40. HEILMANN, E., G. SAUR, G. LONAUER, M. HASS-BRODHERR:
Eisenstoffwechsel bei rheumatischen Erkrankungen.
Internist. Prax. 23 (1): 25-30, 1983
41. HEILMANN, E.:
Erythropoietin in Klinik und Forschung.
Folia Haematol. (Leipz.) 107 (6): 817-23, 1980
42. HEINRICH, H.C.:
Iron absorption and iron deficiency.
Bibl. Nutr. Dieta. 23: 118-9, 1976
43. HEINRICH, H.C.:
Nüchterneinnahme: Voraussetzung für optimale Bioverfüg-
barkeit oral verabfolgten Eisens.
Dtsch. Med. Wschr. 102 (46): 1699, 1977

44. HEINRICH, H.C.:

Serumferritin ungeeignet als Kontrollparameter der oralen Eisentherapie (Leserzuschrift).

Dtsch. Med. Wschr. 102 (48): 1788, 1977

45. HEINRICH, H.C., J. BRÜGGEMANN, E.E. GABBE, M. GLÄSER:

Correlation between diagnostic ^{59}Fe -absorption and serum ferritin concentration in man.

Z. Naturforsch. (C) 32 (11-12): 1023-5, 1977

46. HEINRICH, H.C., E.E. GABBE, J. BRÜGGEMANN:

Serum ferritin concentration and diagnostic ^{59}Fe -absorption in humans with iron deficiency.

Naturwissenschaften 64 (11): 595-6, 1977

47. HEINRICH, H.C.:

Eisenstoffwechsel bei siderosensitiven und sideroachrestischen Anämien. Differentialdiagnose der hypochromen mikrocytären Anämien.

Med. Klin. 73 (39): 1335-42, 1978

48. HEINRICH, H.C.:

Begrenzter Wert des Serumferritins bei der Differentialdiagnose der Hypoferrämie (Leserzuschrift).

Dtsch. Med. Wschr. 105 (49): 1724, 1980

49. HEINRICH, H.C., E.E. GABBE, F. ICAGIC:

Nutritional iron deficiency anemia in lactoovovegetarians

Klin. Wochenschr. 57 (4): 187-93, 1979

50. HEINRICH, H.C.:

Diagnostischer Wert des Serumferritins für die Beurteilung der Gesamtkörper-eisenreserven.

in: Serumferritin, Hrgg. J.P. Kaltwasser und E. Werner
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, S. 58-95, 1979

51. HEINRICH, H.C., F. ICAGIĆ
Zur Frage der Korrelation zwischen Serumferritin und Eisenreserven während und kurz nach der oralen Eisentherapie.
in: Serumferritin, Hrgg. J.P. Kaltwasser und E. Werner, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, S. 153-163, 1980
52. HELLRIEGEL, K.P.:
Rationelle Diagnostik der Anämien.
Med. Welt 32 (38): 1391-3, 1981
53. HETZEL, P.:
Eisen- und Transferringehalt im Serum bei Patienten mit chronischer Polyarthrititis und Spondylitis ankylosans.
Inaug. Diss. München, 1973
54. HITZIG, W.H.:
Plasmaproteine. Transferrin, Ferritin, Akute-Phase-Proteine.
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, S. 44-46, 2. Aufl. 1977
55. HUSMANN, K., G. BREMER, H.J. LAKOMEK, H.J. KRÜSKEMPER:
Wertigkeit des Serumferritinspiegels für die Differentialdiagnose der Sideropenie bei chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen.
Z. Rheumatol. 41 (4): 190 (Abstract), 1982
56. KALTWASSER, J.P.:
Die Wertigkeit von Serumferritin als Maß für die Körper-eisenspeicher im Vergleich mit anderen Methoden.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83: 1135.8, 1977
57. KALTWASSER, J.P., E. WERNER:
Die radioimmunologische Messung von Ferritin im Serum und ihre klinische Bedeutung.
Klin. Wschr. 55 (22): 1102-7, 1977

58. KALTWASSER, J.P., E. WERNER, H. BECKER:
Serumferritin als Kontrollparameter oraler Eisentherapie.
Dtsch. Med. Wschr. 102 (32): 1150-5, 1977
59. KALTWASSER, J.P.:
Serumferritin als Kontrollparameter oraler Eisentherapie
(Leserzuschrift).
Dtsch. Med. Wschr. 103 (7): 313-5, 1978
60. KALTWASSER, J.P., E. WERNER:
Methodische Probleme bei der praktischen Anwendung des
Serumferritins.
in: Serumferritin, Hrsg. J.P. Kaltwasser und E. Werner,
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, S. 97-103, 1978
61. KALTWASSER, J.P.:
Die Bedeutung des Serumferritins für Diagnose und Verlaufs-
beobachtung des Eisenmangels.
Med. Welt 32 (38): 1405-12, 1981
62. KARLSON, P., W. GEROK, W. GROSS:
Biochemie der Erythrocyten.
in: Pathobiochemie, Hrsg. P. Karlson, W. Gerok und W. Gross,
Georg-Thieme-Verlag Stuttgart-New York, S. 312-3, 1978
63. KLEIHAUER, E.:
Der Eisenstoffwechsel.
in: Hämatologie, Hrsg. E. Kleihauer, Springer-Verlag
Berlin-Heidelberg-New York, S. 63-4, 1978
64. KONIJN, A.M., C. HERSCHKO:
Ferritin synthesis in inflammation. 1. Pathogenesis of
impaired iron release.
Br. J. Haematol. 37: 7-16, 1977

65. KUILLMANN, U.:

Differentialdiagnostische Bedeutung biochemischer Serum- und Urinwerte: Ferritin.

in: Differentialdiagnose innerer Krankheiten, Hrsg.

W. Siegenthaler, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, S. 38.8,

14. Aufl., 1980

66. LANSBURY, J.:

Numerical method of evaluating the status of rheumatoid arthritis.

Ann. Rheum. Dis. 17 (1): 101-7, 1958

67. LANSBURY, J., E.E. MUELLER:

Quantitation of the manifestations of rheumatoid arthritis.

7. A numerical method for summing up total deformity.

Am. J. Med. Sci. 235 (2): 154-6, 1958

68. LANSBURY, J.:

Report of a three yers study on the systemic and articular indexes in rheumatoid arthritis. Theoretic and clinical considerations.

Arthritis Rheum. 1: 505-22, 1958

69. LINKESCH, W., R. PAVELKA, E. KOFLER:

Serumferritin in der Gravidität: Normalverlauf, Frühgeburtsbestrebungen, EPH-Gestose.

in: Serumferritin, Hrsg. J.P. Kaltwasser und E. Werner,

Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, S. 180-4, 1980

70. LINKESCH, W., D. SCHERAK:

Serumferritin und chronische Polyarthritits .

in: Serumferritin, Hrsg. J.P. Kaltwasser und E. Werner,

Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, S. 228-32, 1980

71. LIPSCHITZ, D.A., J.D. COOK, C.A. FINCH:

A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores.

N. Engl. J. Med. 22: 1213-6, 1974

72. LUXTON, A.W., W.H.C. WALKER, J. GAULDIE, M.A.M. ALI, C. PELLETIER:

A radioimmunoassay for serum ferritin.

Clin. Chem. 23 (4): 683-9, 1977

73. MIEHLKE, K.:

Entzündlicher Rheumatismus. Die chronische Polyarthrititis. in: Die Rheumafibel 1, Herg. K. Miehle und D. Wessinghagen. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, S. 1-151, 3. Aufl. 1976

74. MOWAT, A.G.:

Hematological abnormalities in rheumatoid arthritis. Semin. Arthritis Rheum. 1: 195-219, 1971

75. DERTEL, J., H. GERHARTZ:

Die Ferritinkonzentration bei verschiedenen Typen der Eisenmangelanämie.

Dtsch. Med. Wschr. 102: 1147-55, 1977

76. PRIETO, J., M. BARRY, S. SHERLOCK:

Serumferritin in patients with iron overload and with acute and chronic liver diseases.

Gastroenterology 68 (3): 525-33, 1975

77. RICKETTS, C. I. CAVILL, J.N. NAPIER:

Ferrokinetics and erythropoiesis in man: an evaluation of ferrokinetic measurements.

Br. J. Haematol. 35 (1): 41-7, 1977

78. RITCHIE, D.M., J.A. BOYLE, J.M. Mc INNES, M.K. TASAN,
T.G. DALAKOS, P. GRIEVESON, W.W. BUCHANAN:
Clinical studies of an articular index for the assessment
of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis.
Q. J. Med. 37: 393-406, 1968
79. ROTHWELL, R.S., P. DAVIS:
Relationship between serum ferritin, anemia, and disease
activity in acute and chronic rheumatoid arthritis.
Rheumatol. Int. 1: 65-7, 1981
80. SEILER, M.W. P. ALFREY, C.E. WHILEY:
Differentiation of iron deficiency from anemia of chronic
disorders: Use of serum ferritin assay.
Nuc. Compact. 9: 160-4, 1978
81. SIEGMETH, W., R. EBERL:
Anämie.
in: Organmanifestationen bei der chronischen Polyarthrits,
Documenta Geigy, S. 13-6, 1976
82. SMITH, R.J., P. DAVIS, A.B.R. THOMSON, L.D. WADSWORTH,
P. FACKRE:
Serumferritin levels in the anemia of rheumatoid arthritis.
J. Rheumatol. 4 (4): 389-92, 1977
83. SPITZ-SCHERHOLZ, G.:
Ferritinbestimmung in Humanseren unter besonderer Berück-
sichtigung altersabhängiger Veränderungen.
Inaugur, Diss. Würzburg, 1979
84. STAGG, D.H., S.I. COWAN:
Ferritinbestimmung: Immunoassay.
Behring-Laboratoriumsblätter 29: 13-20, 1979

85. STROHMEYER, G.:
Eisen- und Kupferstoffwechsel.
in: Klinik der Gegenwart, Bd. X, Urban und Schwarzenberg
München-Wien-Baltimore, S. E 147-68, Neufassung Sept. 1972
86. THOMSON, A.B.R., R. BRUST, M.A.M. ALI, M.J. MAUT,
L.S. VALBERG:
Iron deficiency in inflammatory bowel disease: Diagnostic
efficiency of serum ferritin.
Am. J. Dig. Dis. 23 (8): 705-9, 1978
87. TRAVENOL LABORATORIES (Ed.):
Gamma Dab^R 125 Ferritin Radioimmunoassay Kit, 1982
88. VORLAENDER, K.O.:
Plasmaproteine.
in: Immunologie, Hrsg. K.O. Vorlaender, Georg-Thieme-Verlag
Stuttgart-New York, S. 93-104, 1983
89. VORLAENDER, K.O.:
Diagnostik unter Verwendung immunologischer Methoden.
Georg-Thieme-Verlag Stuttgart-New York, S. 169-76, 1980
90. WARNATZ, H.:
Immunologische Grundlagen des entzündlichen Rheumatismus.
Mat. Med. Nordm. 33: 14-21, 1981
91. WEIPPL, G.:
Die Serumferritinbestimmung im Kindesalter.
in: Serumferritin, Hrsg. J.P. Kaltwasser und E. Werner,
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, S. 185-93, 1980
92. WERNER, E., J.P. KALTWASSER:
Nachweisverfahren zur Serumferritinbestimmung.
in: Serumferritin, Hrsg. J.P. Kaltwasser und E. Werner,
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, S. 34-51, 1980

93. WIDE, L., G. BIRGEGÅRD:

A solid phase radioimmunoassay method for ferritin using ^{125}I -labeled ferritin.

Ups. J. Med. Sci. 82: 15, 1977

94. WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN GEIGY:

Teilband Hämatologie und Humangenetik, S. 196-8,
8. Aufl., Basel 1979

95. WOHLBERG, H., N. PANITZ, W. WACHCK:

Hypoferrämie und Serumferritin.

Dtsch. Med. Wschr. 105 (44): 1527-30, 1980

96. WOHLBERG, H., N. PANITZ:

Diagnostische Bedeutung des Serumferritins bei entzündungs-
oder tumorbedingter Hypoferrämie.

in: Serumferritin, Hrsg. J.P. Kaltwasser und E. Werner,
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, S. 226-7, 1980

97. WOHLBERG, H.:

Diagnostische Bedeutung des Serumferritins.
Internist. Prax. 22 (4): 636, 1982

98. WOOD, M.

Clinical biochemistry of iron.

Semin. Haematol. 14 (1): 3-30, 1977

99. WOOD, M., M. WAGSTAFF, B.M. JONES, S.I. GRAGG:

Eigenschaften des Serumferritin.

in: Serumferritin, Hrsg. J.P. Kaltwasser und E. Werner,
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, S. 25-30, 1980

100. ZÄHRINGER, J.

Struktur und Funktion von Ferritin.

In: Serumferritin, Hreg. J.P. Kaltwasser und E. Werner,
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, S. 1-22, 1980

101. ZUYDERHOUT, F.M.J.:

Ein Enzymimmunoassay für die Bestimmung von Serumferritin.

In: Serumferritin, Hreg. J.P. Kaltwasser und E. Werner,
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, S. 56-7, 1980

102. ZUYDERHOUT, F.M.J.:

Der Eisengehalt von menschlichem Serumferritin bei
akuter Virushepatitis.

In: Serumferritin, Hreg. J.P. Kaltwasser und E. Werner,
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, S. 33, 1980

LEBENS LAUF

Am 11.07.1943 wurde ich in Berlin als Sohn des Ingenieurs Walter Siemens und seiner Ehefrau Elli, geb. Helder geboren.

Über Suhl/Thüringen, Braunschweig, Hannover und Frankfurt/Main kamen wir 1948 nach Wiesbaden, wo ich 1950 eingeschult wurde. Das Gymnasium besuchte ich in Wiesbaden (1954 - 57), Hannover (1957 - 59) und Laverkusen (1959 - 63). Dort bestand ich 1963 das Abitur und absolvierte anschließend meinen Grundwehrdienst (1963/64). In Köln nahm ich das Studium auf, zunächst Zahnmedizin (1964 - 65), danach Medizin (1965 - 71). Am 14.07.1971 beendete ich das medizinische Staatsexamen und arbeitete dann als Medizinalassistent in Wiesbaden und Bad Godesberg (1971 - 72). Meine erste Assistenzarztstelle hatte ich in der Städtischen Rheumaklinik Wiesbaden bei Prof. K. Miehle (1972 - 1975), danach setzte ich meine internistische Weiterbildung fort: Röntgen im Stadtkrankenhaus Worms bei Dr. H. Müller-Staufenbiel und Innere Medizin in den Städtischen Kliniken Wiesbaden bei Professor H. von Egidy und Professor H. Schmidt (1975 - 78). Während dieser Zeit war ich auch labormedizinisch im Rahmen eines Assistentenaustausches in der Medizinaluntersuchungsstelle Wiesbaden bei Dr. H. Roser tätig (1977 - 78). Mit der Anerkennung als Arzt für Innere Medizin (1978) nahm ich meine bis heute ausgeübte Tätigkeit als Oberarzt der Karl-Aschoff-Klinik Bad Kreuznach (Fachklinik für Rheumatologie, Chefarzt Dr. U. Droste) auf. Die Teilgebietsbezeichnung "Rheumatologie" wurde mir 1981 zugesprochen.

1974 heiratete ich Hannelene Kleinsorge aus
Wiesbaden. 1980 wurde unsere Tochter Kristina,
1981 unsere Tochter Julia und 1983 unser Sohn
Stefan geboren.

Bad Kreuznach, Mainz, Wiesbaden, den 20.09.1983

Mein Dank gilt

Herrn Prof. Dr. med. Klaus Miehke für die
Überlassung des Themas, Herrn Dr. med. Jörg Spitz
für die Durchführung der Serumferritinbestimmungen,
beiden für die gemeinsame Unterstützung und
zahlreiche Anregungen, Herrn Prof. Dr. med. Rainer Eckhardt
für die Übernahme des Koreferats, Herrn Dr. med.
K.-H. Schicketanz für die statistische Auswertung und
Frau Ute Balbach für die Erstellung des Manuskripts.

Anschriften:

=====

Peter Siemens
Karl-Aschoff-Klinik
Kaiser-Wilhelm-Str. 9-11
6550-Bad Kreuznach
Tel. 0671-252311

Privat:

Waldemarstr. 58
6550 Bad Kreuznach
Tel. 0671-68866

